

HIV感染中的T细胞功能障碍及其治疗前景

王宣人, 窦家琪, 金 泽, 赵伊卓

空军军医大学基础医学院学员队, 陕西 西安

收稿日期: 2025年9月23日; 录用日期: 2025年10月16日; 发布日期: 2025年10月23日

摘 要

人类免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)感染通过特异性破坏CD4⁺ T淋巴细胞, 导致获得性免疫缺陷综合征(AIDS), 构成严峻的公共卫生威胁。HIV属于逆转录病毒, 其独特的机制在于将自身的遗传信息从RNA形式转化为互补DNA, 随后潜入并影响宿主细胞——主要是CD4⁺ T淋巴细胞的染色体中。这种整合不仅使病毒能够利用宿主细胞的转录机制进行长期潜伏和持续复制, 更直接导致被感染的免疫细胞功能受损或凋亡。因此, 从分子层面深入阐明HIV与宿主细胞的相互作用不仅是揭示艾滋病发病机制的科学基础, 更是开发有效疫苗、新型治疗药物乃至实现功能性治愈策略的关键所在。

关键词

HIV感染, T细胞功能障碍, 治疗前景

T Cell Dysfunction in HIV Infection and Its Therapeutic Prospects

Xuanren Wang, Jiaqi Dou, Ze Jin, Yizhuo Zhao

Cadets of Basic Medical School of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: September 23, 2025; accepted: October 16, 2025; published: October 23, 2025

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) infection causes acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) by specifically destroying CD4⁺ T lymphocytes, posing a serious public health threat. HIV is a retrovirus whose unique mechanism is to convert its genetic information from RNA into complementary DNA, which then sneaks into and affects the chromosomes of host cells, mainly CD4⁺ T lymphocytes. This integration not only allows the virus to use the host cell's transcription mechanism for long-term latent and continuous replication, but also directly leads to impaired function or apoptosis of infected immune cells. Therefore, in-depth elucidation of the interaction between HIV

and host cells at the molecular level is not only the scientific basis for revealing the pathogenesis of AIDS, but also the key to the development of effective vaccines, new therapeutic drugs and even functional cure strategies.

Keywords

HIV Infection, T Cell Dysfunction, Treatment Prospect

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)是因 HIV 感染导致的、以细胞免疫严重缺陷为核心,伴随机会性感染、恶性肿瘤和神经系统病变等多种严重临床表现的复杂临床综合征[1]。HIV 分为两种类型: HIV-1 和 HIV-2, 其中 HIV-1 毒性和普遍性均较高[2]。HIV 所侵犯的器官组织包括脑, CNS, 脾, 骨髓, 胸腺, 肺, 肾, 淋巴结等。HIV 感染防护已成为一个极其重要的公共卫生挑战, 并对社会和经济造成了巨大的影响。尽管当前医学界尚未找到彻底根除 HIV 感染的方法, 但通过实施科学且高效的抗病毒治疗策略, 我们能够有效地遏制病毒的复制活动, 从而帮助患者恢复或显著提升其免疫功能, 实现病情的有效控制, 提高患者的生活质量。

2. HIV 发病机制

HIV 生命周期由 11 个阶段组成。HIV 主攻目标是宿主体内的 CD4⁺细胞, 它利用自身装备的外膜糖蛋白 gp120 作为“钥匙”, 精准地识别并锁定靶细胞膜上的 CD4 分子[3]。一旦结合, gp120 的结构就会发生变化, 展现出新的结合位点。这些新暴露的位点随后会与靶细胞膜上的趋化因子受体 CXCR4 或 CCR5 紧密结合。这一系列的连锁反应, 开启了一扇通往靶细胞内部的大门, 进一步促使 gp120 发生深刻的构象变化, 暴露出被其隐藏的 gp41。gp41 的 N 末端含有一段特殊的疏水基序列, 直接插入靶细胞的膜内。HIV 的病毒包膜与靶细胞的细胞膜发生了融合[4], 为病毒核衣壳提供了一个直接进入靶细胞的通道, 把病毒的核心部分安全地送入了目标细胞内部。通过这种机制, HIV 成功地将自己的遗传物质注入宿主细胞中, 为后续的复制和感染过程奠定了基础[5]。

HIV 在靶细胞内的复制过程通过直接和间接两种方式对淋巴细胞造成了严重的损伤, 包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、DC 细胞等, 导致其耗尽或功能障碍[6]。其中 HIV 主要攻击 CD4⁺ T 淋巴细胞, 与细胞表面 CD4 受体结合后辅助进入细胞, 将遗传物质 RNA 逆转录为 DNA, 并整合到宿主染色体中形成前病毒。随细胞分裂而复制, 最终破坏免疫系统, 导致发病。

3. HIV 对 T 细胞影响

CD4⁺细胞, 又称辅助 T 细胞, 因其表面有 CD4 糖蛋白而得名, 通过分泌细胞因子控制其他免疫细胞。HIV 病毒特异性侵入并破坏该细胞, 导致其数量急剧下降, 功能失调, 当 CD4⁺细胞计数低于一定水平时, 患者极易发生严重的机会性感染和肿瘤, 即进入艾滋病期[7]。

HIV 特异性 CD4⁺ T 细胞群比一般 CD4⁺ T 细胞群更易受到 HIV 感染, 所以 CD4⁺ T 细胞的耗竭则反映了一种细胞感染病毒的病变效应[8]。在急性感染早期由于病毒细胞毒性及 HIV 特异性 CD8⁺ T 细胞的

激活造成黏膜 CD4⁺ T 细胞持续减少,在随后的慢性感染阶段则有众多因素参与 CD4⁺ T 细胞的清除[9]。在急性期已被严重消除的 CD4⁺ T 细胞池使这种受损的内稳态更为脆弱,除此之外,一方面 HIV 诱导的持久免疫激活使得 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞增殖和死亡加快,另一方面经 HIV 诱导的慢性免疫激活使得 CD4⁺ T 细胞大量增殖,这又为 HIV 感染提供众多靶细胞,从而使得病毒在体内持久复制[10]。

3.1. T 细胞凋亡

在 HIV 感染的急性期,大多数个体经历 HIV 病毒载量的急剧增加和 HIV 特异性 T 细胞上 PD-1 受体水平的增加[11]。在慢性期,持续升高的 HIV 抗原水平导致 PD-1 高表达水平的 T 细胞衰竭[12]。在慢性感染中,特定病原体的持续刺激使效应 T 细胞进入功能失调状态,即 T 细胞衰竭。衰竭的特征状态是 T 细胞功能的渐进性丧失,这与 T 细胞的衰老与功能失活不同:T 细胞衰竭主要是由于病原体持续过度刺激,导致免疫抑制细胞因子和受体的表达增加,使 T 细胞的数量减少[13]。高水平抗原的慢性刺激驱动 T 细胞进入耗尽状态,其特征是高水平的 PD-1、额外的免疫检查点抑制剂的表达增加和明显的 T 细胞功能障碍[14]。

3.2. T 细胞衰竭通路

T 细胞通过 TCR/CD3 复合物进行激活,在缺乏通过 CD28 共刺激信号的情况下,以上三条通路未被激活,T 细胞的 TCR 激活导致一种低反应、无能状态。在 T 细胞激活过程中,PD-1 与 PDL-1 的相互作用将酪氨酸磷酸酶复合物招募到 TCR/CD3 和 CD28 共受体附近,导致细胞膜近端 PI3K、ZAP-70 和 CD28 和 CD3 ζ 链的胞内结构域的去磷酸化,从而抑制 T 细胞的活化。此外,在来自慢性感染 HIV 供体的 PD-1 高耗尽的 T 细胞中,PD-1 与 PDL-1 的连接导致 RAS 通路受抑制,下游 Erk 的磷酸化水平降低[15]。PD-1 抑制 T 细胞的活化也会导致钙动员率的减少。

3.3. T 细胞衰竭——代谢异常

HIV 感染会触发 CD4⁺ T 细胞深刻的代谢重编程,其特征是能量代谢途径的显著上调。研究表明,感染不仅增强了细胞的糖酵解活性,还促进了其线粒体呼吸作用,表明细胞进入了高度活跃的代谢状态[16]。这种重编程在功能衰竭的 T 细胞中尤为显著,并构成了代谢紊乱的核心。其中一条关键机制是 HIV 通过上调葡萄糖转运蛋白 GLUT1 的表达,迫使细胞增加对葡萄糖的摄取,从而为增强的糖酵解过程提供底物,同时 GLUT1 也可用于进一步感染 CD4⁺ T 细胞[17]。

HIV 能够诱导 CD4⁺ T 细胞表达核苷酸结合域富含亮氨酸的重复受体 X1 (NLRX1)。NLRX1 是一种定位于线粒体的模式识别受体,它的上调会进一步驱动氧化磷酸化过程。现有证据表明,NLRX1 很可能是 HIV 介导的 CD4⁺ T 细胞代谢重编程所必需的关键分子。通过这一通路,HIV 协同促进了细胞的糖酵解和有氧呼吸,导致糖酵解和氧气消耗增加,为后续病毒复制和潜伏期提供了充足的生物能量和大分子物质[18]。

3.4. CD8⁺ T 细胞衰老——慢性感染与免疫应激驱动

CD8⁺ T 淋巴细胞在病原体和癌症的适应性免疫应答中起着至关重要的作用,它们获得细胞毒性功能,以确保感染或转化细胞的清除[19]。在衰老过程中,胸腺内陷导致循环 T 细胞减少和记忆细胞富集,特别是与 CD4⁺ T 细胞相比,CD8⁺ T 细胞在衰老过程中对表型和功能变异更敏感,主要由于线粒体数量减少,降低了代谢稳定性,从而减少了营养素的摄取,使 T 细胞对衰老具有较低的抵抗力[20]。

在具有遗传倾向的年轻人中,由病毒感染(例如 HIV, CMV, SARS-CoV-2),自身免疫性疾病或肿瘤微环境引起的免疫应激可能模仿衰老状态,从而加速 T 细胞衰老[21]。CMV 可以被认为是免疫衰老触发

剂中的开关。在整个生命过程中,巨细胞病毒相关的慢性感染导致巨细胞病毒特异性记忆 CD8⁺ T 细胞的非典型扩张,这些细胞保留活性代谢,同时释放衰老表型。此外,这些细胞还可能上调抑制性受体,如程序性细胞死亡蛋白(PD)-1 和细胞毒性 T-淋巴细胞相关蛋白(CTLA)-4,它们通常由耗尽的细胞共同表达[22]。

3.5. 炎症小体

目前的研究发现,活化 T 细胞凋亡仅为 T 细胞死亡总数的 5%,而 HIV 诱导的 CD4⁺ T 细胞死亡主要是通过炎症小体介导静息状态下 T 细胞的凋亡,占 95% [23]。深入探讨发现,即使病毒未能成功感染静息 T 细胞,其病毒颗粒(如衣壳蛋白)或因病毒复制产生的胞内 DNA 片段,也可能被静息 T 细胞内的模式识别受体(如 IFI16)所感知,从而意外地激活炎症小体(如 NLRP3 炎症小体)。这种异常的激活会切割 Gasdermin D 蛋白,引发一种强烈的、促炎性的程序性细胞死亡方式——细胞焦亡,这种死亡方式会释放大量的促炎因子(如 IL-1 β 、IL-18),进一步加剧组织环境的慢性炎症[24]。

3.5.1. T 细胞焦亡——NLRP3

HIV-1 的各种核酸和蛋白成分通过不同的途径诱导 NLRP3 炎症小体的激活[25]。NLRP3 是存在于细胞质中的重要模式识别受体,能够形成炎症小体复合物介导炎症应答。HIV 多种成分都可以诱导 NLRP3 炎症小体活化,如 HIV-1 来源的 RNA, VPR, 包膜糖蛋白 gp120, 反式激活因子 Tat 均可促进 caspase-1 通路激活,促进炎症小体活化[26]。

3.5.2. T 细胞焦亡——CARD8, IFI16

CARD8 是由 CARD8 受体和 caspase-1 前体组成的多聚蛋白复合物,能够被 VbP 激活,启动炎症应答和细胞焦亡通路[27]。

IFI16 是一个重要的 DNA 感受器,在受到 dsDNA 激活后能够招募 ASC 蛋白和蛋白酶 caspase-1 前体形成 IFI16 炎症小体,启动凋亡通路[28]。

4. 治疗

CD4⁺ T 细胞感染的另一主要特征是小部分受染细胞停止增殖,进入静止期 T 细胞池,即所谓的潜伏期贮库[29]。这个病毒贮库半衰期大约为 44 个月,即使在抑制病毒复制 7 年后仍长期存在。这使得高效抗逆转录病毒治疗方法(Highly Active Anti-retroviral Therapy, HAART)也不能完全消除 HIV 在体内持久存在[30]。在有效 HAART 治疗过程中,可能难以检测到病毒复制,但潜伏期贮库却持久存在。并且潜伏期贮库病毒可能在感染早期就开始进化,一旦抗药性突变株被选择下来,对临床治疗效果具有至关重要的意义[31]。

4.1. “高效抗逆转录病毒治疗”(HAART)

研究发现目前市面上最常用的治疗方法是鸡尾酒疗法(HART),通过三种或三种以上的抗病毒药物作用于 HIV-1 生命周期不同阶段阻断病毒复制来治疗艾滋病[32]。该疗法的应用可以减少单一用药产生的抗药性,使被破坏的机体免疫功能部分甚至全部恢复,从而延缓病程进展,延长患者生命[33]。

尽管使用高活性抗逆转录病毒疗法(HAART)并不断扩大其治疗规模,当前的治疗策略仍面临众多挑战。HAART 能够有效抑制病毒复制,将患者血浆中的病毒载量降至检测水平以下,从而阻止疾病进展并降低传播风险[34]。然而,该疗法并不能清除潜伏的 HIV 病毒。这些病毒以静止、不活跃的形式存在于解剖和细胞储层中,形成持久性病毒储存库。因此,明确导致病毒持续存在的解剖学位置和细胞类型,已成为当前艾滋病研究的关键目标,对实现病毒根除和开发新型疗法具有重要意义[35]。

HAART 是当前治疗 HIV 感染最有效的方法之一,但它存在一定的局限性。抗病毒药物基本上是作用于急性期的活化 T 细胞,而许多 HIV 病毒体眠于静息状态下的 T 细胞,无法被彻底根除,同时治疗药物能诱导炎症产生副作用[36]。因此,克服对潜伏病毒无效和药物相关炎症,是实现艾滋病治愈的关键挑战。根据前文所述,炎症小体可以作为 HIV-1 相关疾病的新型治疗靶点。

4.2. 炎症小体可作为 HIV-1 相关疾病的潜在治疗靶标

炎症小体以及其介导的细胞焦亡与 HIV-1 感染、复制以及淋巴细胞死亡密切相关,因此,炎症小体可作为 HIV-1 相关疾病的潜在治疗靶标,靶向炎症小体缓解 HIV-1 并发症,包括心血管类疾病、神经退行性疾病、肾病、HIV-1 相关的结核病和肿瘤[37]。

比如:

IL-1 β 的单克隆抗体 Canakinumab 抑制 HIV-1 感染患者体内的炎症反应和心血管疾病;

caspase-1 的抑制剂 VX-765 和 NLRP3 的抑制剂 MCC950 能够缓解 HIV-1 感染患者的神经认知障碍;

Glyburide 和 tempol 通过抑制 NLRP3 炎症小体阻断 HIV-1 感染诱导的足状突细胞焦亡,从而缓解 HIV-1 相关的肾病。

NLRP3/caspase-1/GSDMD/IL-1 β 轴可能会为 HIV-1 感染患者提供新的治疗靶点,改善患者预后[38]。

4.3. 诱导广泛中和抗体的 HIV-1 疫苗

HIV-1 有着遗传多样性及其复杂的免疫逃避机制,使得 HIV-1 包膜糖蛋白很难被免疫系统识别,这意味着强效的广泛中和抗体(bnAbs)仅在 HIV-1 感染或通过疫苗接种等少数情况下才能被诱导[39]。许多研究表明,许多产生 bnAb 的 B 细胞谱系具有与多反应性(抗体与多个结构上相关的抗原结合的能力)或自反应性(抗体与自身抗原反应)相关的特征,这些特征与 HIV-1 中和抗体广度的发展有关[40]。HIV-1bnAb 通常是多反应性或自反应性的,这可能与 bnAb 反应诱导和持久性障碍有关。研究表明, bnAb 幼稚 B 细胞前体与长 HCDR3 区域多数时间需要结合,保守中和 HIV-1 表位是相对十分罕见的。因此, HIV-1 疫苗设计的目标之一是与 bnAb 前体的多个特异性 B 细胞的 BCRs 结合,目的是诱导 bnAb Env 表位,使 HIV-1 感染个体中发生更广泛的多克隆 B 细胞应答[41]。

持久的抗体反应依赖于长寿命的浆细胞诱导,这些浆细胞在骨髓中持续存在,并在数年甚至数十年内保持抗体反应[42]。研究已经证明更多的 HIV-1 特异性记忆 B 细胞比具有特异性的骨髓浆细胞更具有多反应性,这表明多反应性 bnAb b 细胞比长寿浆细胞更有可能发展成记忆 B 细胞[43]。由于很大比例的 HIV-1 靶向抗体反应是由多反应性或自身反应性的, B 细胞介导的多反应性、骨髓浆细胞的减少可能导致当前 HIV-1 疫苗无法诱导持久的 Env 靶向抗体反应[44]。新型疫苗,如整合酶缺陷的慢病毒载体,与蛋白质免疫相比,显示出改善的 HIV-1 特异性血清抗体耐久性[45]。

5. 发展方向

CD8⁺ T 细胞和巨噬细胞可以通过代谢重编程记忆 CD4⁺ T 细胞,促使 HIV 进入潜伏状态。尽管高效抗逆转录病毒治疗可以有效地抑制病毒复制,但治疗期间体内仍存在潜伏感染细胞,这些细胞在停药后可能重新激活病毒复制[46]。因此 HIV 感染者需终身接受治疗。那么,为何 AIDS 患者体内会长期存在这类潜伏感染的细胞?

近期一项研究提出: CD8⁺ T 细胞可以通过调节存活、代谢和细胞干性相关信号通路,抑制记忆 CD4⁺ T 细胞中的 HIV 表达,从而促进病毒潜伏的建立与维持[47]。该发现不仅为寻找新的治疗方法提供了新思路,也解释了 CD8⁺ T 细胞在抑制病毒复制的同时,可能间接参与潜伏感染的建立和维持。

参考文献

- [1] 中华医学学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南第三版(2015 版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(5): 385-401.
- [2] Fletcher, C.V., Staskus, K., Wietgreffe, S.W., Rothenberger, M., Reilly, C., Chipman, J.G., *et al.* (2014) Persistent HIV-1 Replication Is Associated with Lower Antiretroviral Drug Concentrations in Lymphatic Tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**, 2307-2312. <https://doi.org/10.1073/pnas.1318249111>
- [3] Clapham, P.R. and McKnight, Á. (2001) HIV-1 Receptors and Cell Tropism. *British Medical Bulletin*, **58**, 43-59. <https://doi.org/10.1093/bmb/58.1.43>
- [4] Calado, M., Pires, D., Conceição, C., Ferreira, R., Santos-Costa, Q., Anes, E., *et al.* (2023) Cell-to-Cell Transmission of HIV-1 and HIV-2 from Infected Macrophages and Dendritic Cells to CD4⁺ T Lymphocytes. *Viruses*, **15**, Article 1030. <https://doi.org/10.3390/v15051030>
- [5] Toccafondi, E., Lener, D. and Negroni, M. (2021) HIV-1 Capsid Core: A Bullet to the Heart of the Target Cell. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article ID: 652486. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.652486>
- [6] Zhu, J. and Paul, W.E. (2008) CD4 T Cells: Fates, Functions, and Faults. *Blood*, **112**, 1557-1569. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-078154>
- [7] Tedeschi, V., Paldino, G., Kunkl, M., Paroli, M., Sorrentino, R., Tuosto, L., *et al.* (2022) CD8⁺ T Cell Senescence: Lights and Shadows in Viral Infections, Autoimmune Disorders and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3374. <https://doi.org/10.3390/ijms23063374>
- [8] Fenwick, C., Joo, V., Jacquier, P., Noto, A., Banga, R., Perreau, M., *et al.* (2019) T-Cell Exhaustion in HIV Infection. *Immunological Reviews*, **292**, 149-163. <https://doi.org/10.1111/imr.12823>
- [9] Masenga, S.K., Mweene, B.C., Luwaya, E., Muchaili, L., Chona, M. and Kirabo, A. (2023) HIV-Host Cell Interactions. *Cells*, **12**, Article 1351. <https://doi.org/10.3390/cells12101351>
- [10] Mzingwane, M.L. and Tiemessen, C.T. (2017) Mechanisms of HIV Persistence in HIV Reservoirs. *Reviews in Medical Virology*, **27**, e1924. <https://doi.org/10.1002/rmv.1924>
- [11] Kalinichenko, S., Komkov, D. and Mazurov, D. (2022) HIV-1 and HTLV-1 Transmission Modes: Mechanisms and Importance for Virus Spread. *Viruses*, **14**, Article No. 152. <https://doi.org/10.3390/v14010152>
- [12] Wik, J.A. and Skålhegg, B.S. (2022) T Cell Metabolism in Infection. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 840610. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840610>
- [13] Jin, X., Zhou, R. and Huang, Y. (2022) Role of Inflammasomes in HIV-1 Infection and Treatment. *Trends in Molecular Medicine*, **28**, 421-434. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.02.010>
- [14] Callender, L.A., Carroll, E.C., Bober, E.A., Akbar, A.N., Solito, E. and Henson, S.M. (2020) Mitochondrial Mass Governs the Extent of Human T Cell Senescence. *Aging Cell*, **19**, e13067. <https://doi.org/10.1111/acer.13067>
- [15] Wherry, E.J. and Kurachi, M. (2015) Molecular and Cellular Insights into T Cell Exhaustion. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 486-499. <https://doi.org/10.1038/nri3862>
- [16] Douek, D.C., Picker, L.J. and Koup, R.A. (2003) T Cell Dynamics in HIV-1 Infection. *Annual Review of Immunology*, **21**, 265-304. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141053>
- [17] Brenchley, J.M., Hill, B.J., Ambrozak, D.R., Price, D.A., Guenaga, F.J., Casazza, J.P., *et al.* (2004) T-Cell Subsets That Harbor Human Immunodeficiency Virus (HIV) *in Vivo*: Implications for HIV Pathogenesis. *Journal of Virology*, **78**, 1160-1168. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.3.1160-1168.2004>
- [18] Douek, D.C., Brenchley, J.M., Betts, M.R., Ambrozak, D.R., Hill, B.J., Okamoto, Y., *et al.* (2002) HIV Preferentially Infects HIV-Specific CD4⁺ T Cells. *Nature*, **417**, 95-98. <https://doi.org/10.1038/417095a>
- [19] Grossman, Z., Meier-Schellersheim, M., Sousa, A.E., Victorino, R.M.M. and Paul, W.E. (2002) CD4⁺ T-Cell Depletion in HIV Infection: Are We Closer to Understanding the Cause? *Nature Medicine*, **8**, 319-323. <https://doi.org/10.1038/nm0402-319>
- [20] Paoletti, A., Allouch, A., Caillet, M., Saïdi, H., Subra, F., Nardacci, R., *et al.* (2019) HIV-1 Envelope Overcomes Nlrp3-Mediated Inhibition of F-Actin Polymerization for Viral Entry. *Cell Reports*, **28**, 3381-3394.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.095>
- [21] Reis, E.C., Leal, V.N.C., da Silva, L.T., dos Reis, M.M.L., Argañaraz, E.R., Oshiro, T.M., *et al.* (2019) Antagonistic Role of IL-1 β and NLRP3/IL-18 Genetics in Chronic HIV-1 Infection. *Clinical Immunology*, **209**, Article 108266. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108266>
- [22] Wang, X., Mbondji-Wonje, C., Zhao, J. and Hewlett, I. (2016) IL-1 β and IL-18 Inhibition of HIV-1 Replication in Jurkat Cells and PBMCs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **473**, 926-930. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.03.153>

- [23] Arbore, G., West, E.E., Spolski, R., Robertson, A.A.B., Klos, A., Rheinheimer, C., *et al.* (2016) T Helper 1 Immunity Requires Complement-Driven NLRP3 Inflammasome Activity in CD4⁺ T Cells. *Science*, **352**, aad1210. <https://doi.org/10.1126/science.aad1210>
- [24] Cheung, M.S., Theodoropoulou, K., Lugin, J., Martinon, F., Busso, N. and Hofer, M. (2017) Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome Is Associated with a CARD8 Variant Unable to Bind the NLRP3 Inflammasome. *The Journal of Immunology*, **198**, 2063-2069. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600760>
- [25] Johnson, D.C., Taabazuing, C.Y., Okondo, M.C., Chui, A.J., Rao, S.D., Brown, F.C., *et al.* (2018) DPP8/DPP9 Inhibitor-Induced Pyroptosis for Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Nature Medicine*, **24**, 1151-1156. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0082-y>
- Kerur, N., *et al.* (2011) IFI16 Acts as a Nuclear Pathogen Sensor to Induce the Inflammasome in Response to Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus Infection. *Cell Host & Microbe*, **9**, 363-375.
- [26] Jin, T., Perry, A., Jiang, J., Smith, P., Curry, J.A., Unterholzner, L., *et al.* (2012) Structures of the HIN Domain:DNA Complexes Reveal Ligand Binding and Activation Mechanisms of the AIM2 Inflammasome and IFI16 Receptor. *Immunity*, **36**, 561-571. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.02.014>
- [27] Hornung, V., Ablasser, A., Charrel-Dennis, M., Bauernfeind, F., Horvath, G., Caffrey, D.R., *et al.* (2009) AIM2 Recognizes Cytosolic DsDNA and Forms a Caspase-1-Activating Inflammasome with ASC. *Nature*, **458**, 514-518. <https://doi.org/10.1038/nature07725>
- [28] Unterholzner, L., Keating, S.E., Baran, M., Horan, K.A., Jensen, S.B., Sharma, S., *et al.* (2010) IFI16 Is an Innate Immune Sensor for Intracellular DNA. *Nature Immunology*, **11**, 997-1004. <https://doi.org/10.1038/ni.1932>
- [29] Jakobsen, M.R. and Paludan, S.R. (2014) IFI16: At the Interphase between Innate DNA Sensing and Genome Regulation. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **25**, 649-655. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.06.004>
- [30] Jønsson, K.L., Laustsen, A., Krapp, C., Skipper, K.A., Thavachelvam, K., Hotter, D., *et al.* (2017) IFI16 Is Required for DNA Sensing in Human Macrophages by Promoting Production and Function of Cgamp. *Nature Communications*, **8**, Article No. 14391. <https://doi.org/10.1038/ncomms14391>
- [31] Roy, A., Ghosh, A., Kumar, B. and Chandran, B. (2019) IFI16, a Nuclear Innate Immune DNA Sensor, Mediates Epigenetic Silencing of Herpesvirus Genomes by Its Association with H3K9 Methyltransferases SUV39H1 and GLP. *Elife*, **8**, e49500.
- [32] Aloy, I., Tuvia, S., Greener, T., Gordon, D., Barr, H.M., Taglicht, D., *et al.* (2005) The Trans-Golgi Network-Associated Human Ubiquitin-Protein Ligase POSH Is Essential for HIV Type 1 Production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 1478-1483. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408717102>
- [33] Ghosn, J., Taiwo, B., Seedat, S., Autran, B. and Katlama, C. (2018) HIV. *The Lancet*, **392**, 685-697. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31311-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31311-4)
- [34] Doitsh, G., Cavois, M., Lassen, K.G., Zepeda, O., Yang, Z., Santiago, M.L., *et al.* (2010) Abortive HIV Infection Mediates CD4 T Cell Depletion and Inflammation in Human Lymphoid Tissue. *Cell*, **143**, 789-801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.11.001>
- [35] Langkilde, A., Petersen, J., Klausen, H.H., Henriksen, J.H., Eugen-Olsen, J. and Andersen, O. (2012) Inflammation in HIV-Infected Patients: Impact of HIV, Lifestyle, Body Composition, and Demography—A Cross Sectional Cohort Study. *PLOS ONE*, **7**, e51698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051698>
- [36] Luo, X., Herzig, E., Doitsh, G., Grimmer, Z.W., Muñoz-Arias, I. and Greene, W.C. (2019) HIV-2 Depletes CD4 T Cells through Pyroptosis Despite VPX-Dependent Degradation of Samhd1. *Journal of Virology*, **93**, e00666-19. <https://doi.org/10.1128/jvi.00666-19>
- [37] Li, G., Makar, T., Gerzanich, V., Kalakonda, S., Ivanova, S., Pereira, E.F.R., *et al.* (2020) HIV-1 Vpr-Induced Proinflammatory Response and Apoptosis Are Mediated through the Sur1-Trpm4 Channel in Astrocytes. *mBio*, **11**, e02939-20. <https://doi.org/10.1128/mbio.02939-20>
- [38] He, X., Yang, W., Zeng, Z., Wei, Y., Gao, J., Zhang, B., *et al.* (2020) NLRP3-Dependent Pyroptosis Is Required for HIV-1 Gp120-Induced Neuropathology. *Cellular & Molecular Immunology*, **17**, 283-299. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0260-y>
- [39] 周忠霞. 基于 HIV-1 逆转录酶结构与新策略的抗艾滋病药物的设计、合成与活性评价[D]:[博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2020.
- [40] Blasi, M., Negri, D., Saunders, K.O., Baker, E.J., Stadler, H., LaBranche, C., *et al.* (2020) Immunogenicity, Safety, and Efficacy of Sequential Immunizations with an Siv-Based IDLV Expressing CH505 Envs. *npj Vaccines*, **5**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00252-w>
- [41] Pardi, N., Hogan, M.J., Naradikian, M.S., Parkhouse, K., Cain, D.W., Jones, L., *et al.* (2018) Nucleoside-Modified mRNA Vaccines Induce Potent T Follicular Helper and Germinal Center b Cell Responses. *Journal of Experimental*

- Medicine*, **215**, 1571-1588. <https://doi.org/10.1084/jem.20171450>
- [42] Pardi, N., Hogan, M.J., Pelc, R.S., Muramatsu, H., Andersen, H., DeMaso, C.R., *et al.* (2017) Zika Virus Protection by a Single Low-Dose Nucleoside-Modified mRNA Vaccination. *Nature*, **543**, 248-251. <https://doi.org/10.1038/nature21428>
- [43] Saunders, K.O., Pardi, N., Parks, R., Santra, S., Mu, Z., Sutherland, L., *et al.* (2021) Lipid Nanoparticle Encapsulated Nucleoside-Modified mRNA Vaccines Elicit Polyfunctional HIV-1 Antibodies Comparable to Proteins in Nonhuman Primates. *npj Vaccines*, **6**, Article 50. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00307-6>
- [44] Kasturi, S.P., Rasheed, M.A.U., Havenar-Daughton, C., Pham, M., Legere, T., Sher, Z.J. *et al.* (2020) 3M-052, a Synthetic TLR-7/8 Agonist, Induces Durable HIV-1 Envelope-Specific Plasma Cells and Humoral Immunity in Nonhumanprimates. *Science Immunology*, **5**, eabb1025.
- [45] Lederer, K., Castaño, D., Gómez Atria, D., Oguin, T.H., Wang, S., Manzoni, T.B., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Foster Potent Antigen-Specific Germinal Center Responses Associated with Neutralizing Antibody Generation. *Immunity*, **53**, 1281-1295.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.009>
- [46] 邓建宁, 邓珊, 黄磊, 王秋东, 林绿, 黎彦君, 肖秋叶. HIV-1 感染患者肠道归巢 CD4⁺变化与 T 淋巴细胞亚型的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(10): 1073-1077.
- [47] Haynes, B.F., Wiehe, K., Borrow, P., Saunders, K.O., Korber, B., Wagh, K., *et al.* (2023) Strategies for HIV-1 Vaccines That Induce Broadly Neutralizing Antibodies. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 142-158. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00753-w>