

艾滋病功能性治愈研究新进展

梁志伟, 蔡卫平, 李凌华

[摘要] 抗反转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 虽然能有效抑制 HIV 1 型 (HIV-1), 但不能根治 AIDS。AIDS 功能性治愈须为停止 ART 后患者体内 HIV-1 RNA 长期低于检测下限, CD4⁺ T 淋巴细胞数量和机体免疫功能保持正常, 这一直是全球研究热点和难点。近年来, AIDS 功能性治愈研究在 HIV-1 储存库激活和清除、免疫治疗、干细胞移植、基因编辑等方面取得了长足进步, 本文就此进行综述, 为进一步研究提供理论指导。

[关键词] 人类免疫缺陷病毒; 获得性免疫缺陷综合征; 功能性治愈; 基因治疗; 病毒储存库

[中国图书资料分类号] R512.91

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)06-0496-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.06.003

New advances in functional cure of acquired immunodeficiency syndrome

LIANG Zhi-wei, CAI Wei-ping, LI Ling-hua*

Infectious Disease Center, Guangzhou Eighth People's Hospital, 510060, China

*Corresponding author, E-mail: llheliza@126.com

[Abstract] Although antiretroviral therapy (ART) is effective in suppressing the HIV-1, it can not cure AIDS. AIDS functional cure means the HIV-1 RNA viral load must remain undetectable for a long time after ART is terminated. The number of CD4⁺ T lymphocytes and immune function of patients stay normal. The functional cure for AIDS has become a global strategic priority. In recent years, researchers have made great strides towards a functional cure for HIV, especially on the HIV-1 reservoir activation and removal, immunotherapy, stem cell transplantation and gene editing. The objective of this paper is to systematically review current progress on AIDS functional cure and provides theoretical guidance for future research.

[Key words] human immunodeficiency virus (HIV); acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); functional cure; genetic therapy; viral reservoir

HIV 1 型 (HIV-1) 导致的 AIDS 是目前威胁全球人民生命健康和公共卫生安全的重大传染性疾病。截至 2018 年底, 全球约有 3690 多万 HIV-1 感染者/AIDS 患者, 其中 59% 接受抗反转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART)^[1]。ART 能够抑制血浆中的 HIV-1 RNA 至不可检测水平, 改善免疫系统功能, 极大降低 AIDS 发病率和病死率。但是, 由于 ART 无法清除体内潜伏的 HIV-1 病毒储存库, 一旦停止 ART, 病毒多数会在停药后 3~4 周内发生反弹^[2]。因此, 患者必须终身用药, 这不仅带来药物不良反应及耐药风险, 而且持续存在的 HIV-1 可能导致慢性炎症, 增加患者心血管、肾脏等器官发生慢性疾病风险。除此之外, 高昂的药物成本也给社会 and 患者带来了巨大的经济负担, 同时使患者终身背负 HIV-1 感染污名^[2]。

临床迫切需求治愈 AIDS 的手段, Dieffenbach 等^[3]于 2011 年提出功能性治愈概念, 即停止 ART 后, 患者体内 HIV-1 RNA 长期低于检测下限, 而

CD4⁺ T 淋巴细胞数量和机体免疫功能保持正常。AIDS 功能性治愈一直是全球研究热点和难点, 迄今为止, 仅 1 例“柏林病人”获得 AIDS 彻底治愈^[4]。之后尽管在 HIV-1 病毒储存库激活和清除、免疫治疗、干细胞移植、基因编辑等方向取得了一些令人振奋的研究结果, 但再无第二例成功治愈的病例。直至 2019 年第 26 届反转录病毒与机会性感染大会上所公布的“伦敦病人”, 再次激发人们对 AIDS 功能性治愈的希望和追求^[5]。本文对近年来 AIDS 功能性治愈的最新进展进行综述, 以探讨进一步研究方向。

1 HIV-1 病毒储存库的激活和清除

HIV-1 病毒储存库的激活与清除是 AIDS 功能性治愈的重要策略。其原理为使用潜伏再激活药物 (latency reversing agents, LRAs) 激活潜伏 HIV-1, 免疫监视系统就会通过细胞毒性的 T 淋巴细胞反应或抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用来识别和清除这些表达 HIV-1 的细胞, 从而利用免疫治疗或抗病毒药物将其杀灭, 加速病毒储存库的消除。目前研究的 LRAs 包括组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitor, HDACi), 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 激动剂以及 Toll 样受体 7 (Toll-like receptors T, TLR7) 激动剂等。

[基金项目] “十三五”国家科技重大专项课题 (2018ZX10302103-002, 2017ZX10202102-003-004, 2017ZX10202101-003-001); 广州市科技创新委员会健康医疗协同创新重大计划课题 (滚动) 项目 (201803040002)

[作者单位] 510060, 广州市第八人民医院感染病中心 (梁志伟、蔡卫平、李凌华)

[通信作者] 李凌华, E-mail: llheliza@126.com

HDACi是近年研究的主要热点,它能增加HIV-1启动子组蛋白乙酰化,导致转录增强。代表药物如:伏立诺他、罗米地辛和帕比司他均已进入II期临床试验,并证实能够有效激活潜伏HIV-1^[6-8],但进入II期临床试验后效果并不理想。西达本胺、三氧化二砷在动物实验中能有效激活储存库中的病毒^[9-10],但迄今尚缺乏临床试验证实。

PKC激动剂能激活PKC信号通路引起核因子 κ B和激活蛋白1活化,从而激活潜伏HIV-1。目前,小分子PKC激动剂,如苔藓抑素、巨大戟醇-B和佛波酯类化合物研究较多。其中巨大戟醇-B毒性小,潜伏激活的作用较强^[11]。研究表明,PKC激动剂联合BET抑制剂或组蛋白甲基化酶抑制剂类药物可明显诱导HIV-1潜伏反转^[12-13]。

TLR7激动剂GS-9620也是研究LRAs药物的热点之一。Borducchi等^[14]用HIV-1和猿类免疫缺陷病毒的混合型病毒感染了44只猴子,研究发现,接受GS-9620治疗的猴子体内的CD4⁺T淋巴细胞和NK细胞都被激活,同时还能激活潜伏的病毒,但至于是否能够在AIDS患者身上也产生类似的结果,仍需要进一步的临床试验去证实。

伊克昔佐米被证明可以诱导患者来源的CD4⁺T淋巴细胞优先凋亡,并在体外条件下降低病毒DNA载量^[15]。因此,它被认为是减少感染细胞数量的有效候选药物,并有望成为第一个真正的双功能“休克和杀死”剂。伊克昔佐米目前正在接受ART的HIV-1感染者中进行I期临床试验(NCT02946047)。

尽管目前研究已证实上述LRAs可以激活储存库中的病毒,但暂无药物可导致感染细胞数量减少,而且这些药物必须配合其他可杀灭HIV-1的疫苗、抗体或者药物,才有可能达到加快储存库清除的目的。在动物实验中只观察到了ART中断后病毒反弹时间的延长,在临床研究中,尚无中断患者ART的尝试。

2 免疫治疗

免疫治疗被认为是最有研究前景的策略之一,包括免疫细胞回输、治疗性疫苗、中和抗体等方法,可以单独使用来消除病毒储存库,也可以与LRAs合用,先激活潜伏HIV-1再杀灭。嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)T细胞是表达CAR的工程T细胞,用于识别和杀死靶细胞^[16]。迄今为止,大多数成功的嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)都是针对癌症的。15年

前第一代抗HIV-1嵌合抗原没有取得有意义的临床疗效,而第二代CAR-T疗效已有研究表明,在感染HIV-1的人源化小鼠和感染人猴嵌合免疫缺陷病毒的猪尾猕猴中,采用慢病毒介导的自体CD34⁺造血干细胞转导过继转移疗法已经获得比较满意的疗效。研究人员发现,在实验动物中,CAR-T细胞稳定表达时间超过2年,并且没有任何不良影响。此外,这些细胞可广泛分布于整个淋巴组织和胃肠道,这些地方是感染者HIV-1复制并持续存在的主要解剖位点,提示CAR-T细胞在攻击和杀死HIV-1感染细胞方面有着令人震惊的效果^[16]。这些研究结果显示,造血干细胞可以用来制作CAR-T细胞,从而保证CAR可以安全地植入骨髓,顺利成熟并成为身体的功能性免疫细胞。这或许是一种安全的保证AIDS患者可以获得终身免疫的契机。另一项临床前研究构建了VC-CAR-T细胞,证实其能够有效清除患者接受有效ART后体内分离出的被LRAs重新激活的CD4⁺T淋巴细胞^[17]。有理由认为,当CAR-T与其他治疗手段结合使用时可能取得更佳效果。目前在ClinicalTrials.gov网站上注册的关于T细胞治疗癌症的临床试验数目,在全球范围内共有217项。然而针对HIV-1的CAR-T的临床试验为数极少,目前登记在ClinicalTrials.gov网站上开展招募受试者的仅有2项(中国广州市第八人民医院的NCT03240328和美国宾夕法尼亚大学的NCT03617198),具体疗效未见报道,还需要更多临床研究去探索CAR-T在AIDS功能性治愈上的作用。

高效广谱中和活性的HIV-1特异性单克隆抗体的诞生曾一度极大地鼓舞和振奋了人们预防和根治AIDS的信心。然而,近十年过去了,广谱中和抗体的道路却远没有当初预期的那么顺利。针对CD4⁺T淋巴细胞经典结合位点的广谱中和抗体VRC01、3BNC117完成了I期临床研究,证实其在感染及未感染人群中均具有良好耐受性,且3BNC117还展现了良好的体内抗病毒活性。然而,不论是VRC01还是3BNC117,在经治人群的停药研究中,均因中和抗体耐药突变病毒株的选择积累而制约了其抗病毒效力,出现了抗病毒停药后病毒载量的迅速反弹^[18-19]。

2018年Emu等^[20]发表的III期临床研究,探索了CD4特异性抗体ibalizumab(TNX-355、Hu5A8)联合抗病毒治疗在多重耐药HIV-1感染者中的治疗效果。它与CD4⁺分子亲和力高,能够有效阻断HIV-1结合进入宿主细胞,但不影响CD4⁺T淋巴细胞与II型主要组织相容性抗

原复合物的结合。但为数不多的研究也发现,包膜蛋白 V5 区域突变的病毒株对于 ibalizumab 具有天然耐药性,且突变率随着 ibalizumab 的使用似乎有逐渐增加的趋势,单独使用时尤为明显^[20-21]。

近期 Wang 等^[22]开展的一项 UB-421 II 期临床研究,将该单药用于长期抗病毒治疗控制良好的患者停药后阶段。该研究纳入的 29 名受试者分为 2 个用药剂量组,观察 8~16 周,结果表明,几乎所有受试者在研究期内均维持了良好的病毒学应答,同时保持了相对稳定的 CD4⁺ T 淋巴细胞计数。但 UB-421 作为针对人 CD4 分子 D1 区域的单克隆抗体,极有可能也存在耐药风险。就短期研究表现来看,似乎也没有出现影响其他免疫应答的情况,且在一定程度上抑制了血浆病毒反弹。但随着抗病毒药物停药时间的延长,受试者的外周血 CD8⁺ T 淋巴细胞计数出现了明显上升,显著高于停药前水平,这使得大家对 UB-421 单药长期应用的前景产生了担忧。

疫苗方面,近年来有多个研究团队取得了新的成果,Hu 等^[23]开发了新型 DNA 疫苗,不但能够增加细胞毒性 T 细胞对病毒蛋白质组中高度保守的表位的反应,而且可以响应广度最大化。Hu 等^[24]还研究了高度保守元件 (conserved elements, CE) DNA 疫苗,结果表明,CE DNA 和非复制型重组改良痘苗病毒安卡拉 (rMVA62B) 能够增强 CE 特异性反应的幅度和细胞毒性,且 CE 识别的广度并没有发生改变。Munson 等^[25]的实验证明,在减毒慢性感染的情况下,接种 CE DNA 疫苗能够将免疫优势等级重新指向 CE,而且可以改善 HIV-1 的免疫控制。CE DNA 作为免疫原的疫苗方案,有望用于 HIV-1 感染的预防和治疗。

蛋白亚单位疫苗中重组蛋白 N51Fdfc-AE 能有效地诱导 BALB/c 小鼠产生针对 gp 41 的 N 末端疏水重复区特异性免疫应答,因此它可作为 HIV-1 亚单位疫苗设计的免疫原。cycP-gp 120 蛋白具有加强 HIV-1 疫苗的最佳蛋白质免疫原的潜力,可诱导与人类 HIV-1 感染风险降低相关的抗体^[26]。研究指出,约 19% 的 gp120 免疫原可以引发更好的中和抗体反应,可以配制开发多价 HIV-1 疫苗^[27],甚至这种制剂仅包括来自 1~2 个亚型的多种包膜糖蛋白免疫原^[28]。

综合目前研究结果,单一的免疫治疗方式疗效仍欠佳,甚至出现耐药可能,联合应用看似短期内可获得良好效果,但长期疗效不明朗,仍须要进一步探讨及更多临床研究数据支持。

3 干细胞移植

干细胞移植应用于 AIDS 功能性治愈,最早出现于 20 世纪 80 年代。该方法通过对 AIDS 患者进行造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplant, HSCT)^[29],以期供体的干细胞持续产生正常 T 淋巴细胞,而移植物抗宿主反应可能有助于清除病毒储存库。“波士顿病人”是实行该策略的先驱,2 例合并淋巴瘤的 AIDS 患者在 HIV-1 控制数年后接受 HSCT,随后停止使用抗 HIV-1 药物,曾数月检测不到 HIV-1 RNA 的存在,而后出现病毒反弹。其根本原因可能是移植物抗宿主反应不足以清除潜伏在组织中的病毒储存库,从而导致病毒反弹^[30]。2018 年 Salgado 等^[31]报道 6 例 HIV-1 感染者在 ART 基础上接受 HSCT 的研究,其中 5 例在移植 1 年之后外周血和组织 (淋巴结、回肠、骨髓和脑脊液等) 中均检测不到 HIV-1 RNA 载量且抗体水平逐步下降;甚至 1 例患者出现了血清学转化,推测发生了“移植物抗病毒库效应”;然而,该研究并没有停止 ART,尽管常见组织中的病毒储存库检测不到,但停止 ART 后是否能够持续抑制病毒犹未可知。

“柏林病人”是世界上惟一 1 例成功治愈 AIDS 的病例,该患者接受了 1 位有 HIV-1 共受体 CCR5 Δ 32 基因纯合子突变的供体的骨髓移植,使得白血病和 AIDS 都得到治愈^[4]。近期所报道的“伦敦病人”也是接受了 CCR5 Δ 32 纯合子突变供体的骨髓干细胞移植,不仅治愈了淋巴瘤,还在停止 ART 后 HIV-1 病毒抑制仍持续存在^[5]。根据报道,该例“伦敦病人”是继“柏林病人”以后观察到的持续时间最长的 HIV 缓解:外周血 HIV-1 RNA 低于检测下限,HIV-1 DNA 水平迅速下降;Western blot 显示 CD4⁺ T 淋巴细胞不表达 CCR5,体外检测显示 CD4⁺ T 淋巴细胞对 CCR5 嗜性毒株型的 HIV-1 抵抗,但对 CXCR4 嗜性毒株型的 HIV-1 仍然敏感;移植后的 HIV-1 特异性抗体 Western blot 阳性,p24/p31 带缺失,HIV-1 特异性抗体亲和力下降到与“柏林病人”移植后相当的水平。然而,该患者的 AIDS 是否得到根治,仍须进一步观察。

尽管 HSCT 治疗 AIDS 取得了不俗成绩,但其推广存在极大困难,难以复制。首先,由于移植的成本高、风险大,该策略前提需要 HIV-1 感染者合并血液病,才值得进行骨髓移植;其次,骨髓的供者不仅要具有相应的基因缺失,还须要与受者的配型匹配,同时符合两个条件的几率非常

低,而在我国,具有 CCR5 Δ 32 纯合子突变基因者极为罕见。如果能解决上述困难, HSCT 必然是极具前景的一种策略。

4 基因编辑

随着基因编辑技术的飞快发展,采用基因编辑技术沉默 CD4⁺T 淋巴细胞受体的共受体 CCR5 和 CXCR4 的表达,或者直接剪切掉 HIV-1 基因组,可望成为 AIDS 功能性治愈的重要手段。CCR5 是 HIV-1 主要的共受体,包含基因突变体 CCR5 Δ 32 的细胞,减少或清除 CCR5 的表达有助于功能性治愈 AIDS。

最近研究发现, CRISPR/Cas9 及其相关系统作为一种新型基因组编辑技术具有制备简单、靶向性强、成本低和脱靶率低等诸多优势^[32]。利用 CRISPR 技术将含有靶向结合 CCR5 的 sgRNA 和 Cas9 的真核表达质粒转染入 CD4⁺T 淋巴细胞后,发现 CRISPR/Cas9 对 CCR5 基因具有较强的抑制活性。CRISPR/Cas9 还能够靶向作用于原 HIV-1 长末端重复序列,进而直接清除存在于哺乳动物体内的原 HIV-1。此外, CRISPR/Cas9 能够靶向识别并且激活存在于动物体内的前病毒 HIV-1,结合 ART 药物最终对 HIV-1 彻底清除。然而, CRISPR/Cas9 系统存在脱靶几率,须进一步改造,同时须全面评估基因敲除后对机体的影响,尤其必须谨慎对待生殖细胞层面上的改造,现阶段不应盲目开展^[32]。2018 年曾经震惊全球的“艾滋病免疫基因编辑婴儿”,已为全球科学家正确应用基因编辑技术敲响了警钟。

目前 AIDS 基因治疗的研究多集中于体外或非人灵长类,人体试验极少。最近 Xu 等^[33]报道了世界上首次通过基因编辑技术敲除人体造血干细胞 CCR5 基因,并回输给患有急性淋巴细胞白血病的 AIDS 患者的研究。该研究利用前期优化的 CRISPR/Cas9 基因编辑造血干细胞技术,在供者来源的 CD34⁺造血干细胞上实现了 17.8% 的 CCR5 基因敲除效率。患者的白血病在移植后 19 个月随访中处于完全缓解状态,而且与供者型细胞完全嵌合,骨髓细胞基因组持续检测到 CCR5 基因编辑。通过对患者移植后多个骨髓样本的全基因组分析,并未发现基因编辑的脱靶效应和相关不良反应。该研究显示,患者停止 ART 后 4 周,外周血 HIV-1 RNA 载量从检测不到反弹到 3×10^7 拷贝/毫升,然而移植 8 个月和 19 个月后,检测外周血样本发现 HIV-1 的噬性并没有发生改变(依然为 CCR5 噬性)。该研究为进一步完善利用基

因编辑技术治疗和治愈 AIDS 提供了重要的参考和指导。

5 其他治疗策略

沉默潜伏感染的细胞是将 HIV-1 沉默或“锁”在细胞里的策略,针对 HIV-1 潜伏库里极难被药物有效激活从而暴露的部分。在 ART 的人源化小鼠模型上的研究表明,应用 Tat 抑制剂二脱氧皮质抑素(didehydro-cortistatin A, dCA)能够降低组织中细胞相关的 HIV-1 RNA 水平并能够延迟停药后病毒的反弹时间。体外实验显示, dCA 介导的 Tat 抑制促进了 HIV-1 转录的表观遗传沉默,因此,长期暴露于 dCA 能够导致更深的潜伏状态^[34]。另一研究提示,过表达或敲除载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化亚基 3A (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like3, A3A),可增强 HIV-1 潜伏感染细胞系中的潜伏期,揭示了 A3A 在预防 HIV-1 再激活和促进延迟状态维持方面的意外作用^[35]。然而,永久沉默在临床应用面临诸多限制,包括在体内传递困难、干扰靶基因效率低、不确定的安全性问题,因此需要更多的研究进一步探索。

HIV-1 感染早期接受 ART 是 AIDS 功能性治愈早期研究的一个策略,但既往多个研究已证实,该方法虽然能降低感染细胞数量,减轻炎症,减少 HIV-1 病毒库,但无法治愈 AIDS^[36]。

6 总 结

“柏林病人”和“伦敦病人”的实例说明, AIDS 功能性治愈并不是遥不可及。尽管攻克 AIDS 的道路仍然任重道远,但相信不远的未来, AIDS 功能性治愈将获得革命性突破。

【参考文献】

- [1] 世界卫生组织. 艾滋病毒/艾滋病 [EB/OL]. [2019-11-02]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- [2] Brelot A, Chakrabarti LA. CCR5 revisited: how mechanisms of HIV entry govern AIDS pathogenesis [J]. J Mol Bio, 2018, 430(17):2557-2589.
- [3] Dieffenbach CW, Fauci AS. Thirty years of HIV and AIDS: future challenges and opportunities [J]. Ann Intern Med, 2011, 154(11):766-771.
- [4] Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation [J]. N Engl J Med, 2009, 360(7):692-698.
- [5] Gupta, RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation [J]. Nature, 2019, 568(7751):244-248.
- [6] Del Prete GQ, Shoemaker R, Oswald K, et al. Effect of suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) administration on the residual virus pool in a model of combination antiretroviral

- therapy-mediated suppression in SIVmac239-infected indian rhesus macaques [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11):6790–6806.
- [7] Policiechio BB, Xu C, Brocca-Cofano E. Multi-dose romidepsin reactivates replication competent SIV in post-antiretroviral rhesus macaque controllers [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(9):e1005879.
- [8] Rasmussen TA, Tolstrup M, Brinkmann CR. Panobinostat, a histone deacetylase inhibitor, for latent-virus reactivation in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy: a phase 1/2, single group, clinical trial [J]. *Lancet HIV*, 2014, 1(1):e13–e21.
- [9] Yang Q, Feng F, Li P, *et al*. Arsenic trioxide impacts viral latency and delays viral rebound after termination of ART in chronically SIV-infected macaques [J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2019, 6(13):1900319.
- [10] Yang W, Sun Z, Hua C, *et al*. Chidamide, a histone deacetylase inhibitor-based anticancer drug, effectively reactivates latent HIV-1 provirus [J]. *Microbes Infect*, 2018, 20(9–10):626–634.
- [11] Jiang G, Mendes EA, Kaiser P, *et al*. Reactivation of HIV latency by a newly modified ingenol derivative via protein kinase Cdelta-NF-kappaB signaling [J]. *AIDS*, 2014, 28(11):1555–1566.
- [12] Darcis G, Kula A, Bouchat S, *et al*. An in-depth comparison of latency-reversing agent combinations in various *in vitro* and *ex vivo* HIV-1 latency models identified bryostatin-1+JQ1 and ingenol-B+JQ1 to potentially reactivate viral gene expression [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(7):e1005063.
- [13] Laird GM, Bullen CK, Rosenbloom DI, *et al*. *Ex vivo* analysis identifies effective HIV-1 latency-reversing drug combinations[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5):1901–1912.
- [14] Borducchi EN, Liu J, Nkolola JP, *et al*. Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in SHIV-infected monkeys [J]. *Nature*, 2018, 563(7731):360–364.
- [15] Natesampillai S, Cummins NW, Nie Z, *et al*. HIV protease-generated Casp8p41, when bound and inactivated by Bcl2, is degraded by the proteasome [J]. *J Virol*, 2018, 92(13):e00037–18.
- [16] Zhen A, Peterson CW, Carrillo MA, *et al*. Long-term persistence and function of hematopoietic stem cell-derived chimeric antigen receptor T cells in a nonhuman primate model of HIV/AIDS [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(12):e1006753.
- [17] Liu B, Zou F, Lu L, *et al*. Chimeric antigen receptor T Cells guided by the single-chain Fv of a broadly neutralizing antibody specifically and effectively eradicate virus reactivated from latency in CD4⁺ T lymphocytes isolated from HIV-1-infected individuals receiving suppressive combined antiretroviral therapy [J]. *J Virol*, 2016, 90(21):9712–9724.
- [18] Bar KJ, Sneller MC, Harrison LJ, *et al*. Effect of HIV antibody VRC01 on viral rebound after treatment interruption [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(21):2037–2050.
- [19] Scheid JF, Horwitz JA, Baron Y, *et al*. HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption [J]. *Nature*, 2016, 535(7613):556–560.
- [20] Emu B, Fessel J, Schrader S, *et al*. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1 [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7):645–654.
- [21] Toma J, Weinheimer SP, Stawiski E, *et al*. Loss of asparagine-linked glycosylation sites in variable region 5 of human immunodeficiency virus type 1 envelope is associated with resistance to CD4 antibody ibalizumab [J]. *J Virol*, 2011, 85(8):3872–3880.
- [22] Wang CY, Wong WW, Tsai HC, *et al*. Effect of anti-CD4 antibody UB-421 on HIV-1 rebound after treatment interruption [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(16):1535–1545.
- [23] Hu X, Lu Z, Valentin A, *et al*. Gag and env conserved element CE DNA vaccines elicit broad cytotoxic T cell responses targeting subdominant epitopes of HIV and SIV able to recognize virus infected cells in macaques [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(9):2163–2177.
- [24] Hu X, Valentin A, Cai Y, *et al*. DNA vaccine-induced long-lasting cytotoxic T cells targeting conserved elements of human immunodeficiency virus gag are boosted upon DNA or recombinant modified vaccinia ankara vaccination [J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 29(9):1029–1043.
- [25] Munson P, Liu Y, Bratt D, *et al*. Therapeutic conserved elements (CE) DNA vaccine induces strong T-cell responses against highly conserved viral sequences during simian human immunodeficiency virus infection [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(7):1820–1831.
- [26] Jones AT, Chamcha V, Kesavardhana S, *et al*. A trimeric HIV-1 envelope gp120 immunogen induces potent and broad anti-VIV2 loop antibodies against HIV-1 in rabbits and rhesus macaques [J]. *J Virol*, 2018, 92(5):e01796–17.
- [27] Wang S, Chou TH, Hackett A, *et al*. Screening of primary gp120 immunogens to formulate the next generation polyvalent DNA prime-protein boost HIV-1 vaccines [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(12):2996–3009.
- [28] Bradley T, Pollara J, Santra S, *et al*. Pentavalent HIV-1 vaccine protects against simian human immunodeficiency virus challenge [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15711.
- [29] Hütter G, Zaia JA. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with human immunodeficiency virus: the experiences of more than 25 years [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 163(3):284–295.
- [30] Henrich TJ, Hanhauser E, Marty FM, *et al*. Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(5):319–327.
- [31] Salgado M, Kwon M, Gálvez C, *et al*. Mechanisms that contribute to a profound reduction of the HIV-1 reservoir after allogeneic stem cell transplant [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(10):674–683.
- [32] Cho SW, Kim S, Kim JM, *et al*. Targeted genome engineering in human cells with the Cas9 RNA-guided endonuclease [J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(3):230–232.
- [33] Xu L, Wang J, Liu Y, *et al*. CRISPR-edited stem cells in a patient with HIV and acute lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13):1240–1247.
- [34] Kessing CF, Nixon CC, Li C, *et al*. In vivo suppression of HIV rebound by didehydro-Cortistatin A, a “block-and-lock” strategy for HIV-1 treatment [J]. *Cell Rep*, 2017, 21(3):600–611.
- [35] Taura M, Song E, Ho YC, *et al*. APOBEC3A maintains HIV-1 latency through recruitment of epigenetic silencing machinery to the long terminal repeat [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(6):2282–2289.
- [36] Henrich TJ, Hatano H, Bacon O, *et al*. HIV-1 persistence following extremely early initiation of antiretroviral therapy (ART) during acute HIV-1 infection: an observational study [J]. *PLoS Med*, 2017, 14(11):e1002417.

(2019-11-05 收稿 2019-12-05 修回)

(本文编辑 赵雅琳)