



李晓岚, 二级教授, 一级主任医师, 博士生导师。现任昆明医科大学第二附属医院皮肤性病科主任。云南省中青年学术和技术带头人, 中华医学会皮肤性病学会第十四、十五届委员会遗传学组委员, 中国医师协会皮肤科医师分会第五届委员会罕见遗传病专业委员会委员, 中国康复医学会皮肤病康复专业委员会第二届委员会银屑病康复学组委员, 中国老年医学学会第一届皮肤医学分会常务委员, 云南省医学会皮肤病与性病学会副主任委员。共发表学术论文 110 余篇, 其中以第一作者/通信作者发表 SCI 论文 20 篇。主持国家自然科学基金 3 项、省科技厅/昆明医科大学联合专项重点项目 1 项, 中国科学院国家重点实验室开放课题 1 项、云南省面上项目 2 项。多年来一直致力于自身免疫性疾病、多基因遗传病、损容性皮肤病、皮肤美容光电技术的研究。

CCL3 在艾滋病发病机制中的研究进展

刘元菊, 李晓岚, 刘洁, 许银德, 朱芸

(昆明医科大学第二附属医院皮肤性病科, 云南昆明 650101)

[摘要] 获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是一种由人类免疫缺陷病毒(HIV)引发的全身性疾病。趋化因子配体 3[Chemokine (C-C motif) ligand 3, CCL3] 作为趋化因子家族的重要成员, 在艾滋病发病机制中扮演着不可或缺的角色。CCL3 通过阻止 HIV 进入靶细胞, 激活免疫细胞增强抗病毒能力, 并调节炎症反应和影响疾病进展, 发挥重要的抗病毒和免疫调节作用。大量研究表明 CCL3 基因拷贝数、特定 T 细胞反应、CCL3 多态性以及其参与的信号通路均影响 HIV 的发展及病毒载量。综述了 CCL3 通过阻断 HIV-1 进入免疫细胞、诱导抗病毒蛋白表达抑制病毒复制, 以及其多态性和等位基因对 HIV 感染及进展的影响等多方面对艾滋病的作用, 以期对艾滋病防治策略提供新的理论支撑。

[关键词] 趋化因子; CCL3; 艾滋病

[中图分类号] R759 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2025)02-0001-08

Research Progress on CCL3 in the Pathogenesis of AIDS

LIU Yuanju, LI Xiaolan, LIU Jie, XU Yinde, ZHU Yun

(Department of Dermatology & STD, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) is a systemic disease caused by the Human Immunodeficiency Virus (HIV). Chemokine (C-C motif) ligand 3 (CCL3), as a vital member of the chemokine family, plays an indispensable role in the pathogenesis of AIDS. In the context of AIDS, CCL3 exerts significant antiviral and immunomodulatory effects by preventing HIV entry into target cells, activating immune cells to enhance antiviral capabilities, and modulating inflammatory responses, thereby influencing disease progression. Numerous studies have demonstrated that CCL3 gene copy number, specific T-cell responses, CCL3 polymorphisms, and the signaling pathways it participates in all influence the development of HIV and viral load. This article comprehensively reviews the multifaceted roles of CCL3 in AIDS, including its ability to block HIV-1

[收稿日期] 2024-02-22

[基金项目] 国家自然科学基金(81760136), 硕士研究生创新基金(2024S274)

[作者简介] 刘元菊(1995~), 女, 云南昭通人, 在读硕士研究生, 主要从事皮肤病与性病相关疾病机制研究工作。

[通信作者] 李晓岚, E-mail: prolixl@163.com

entry into immune cells, inducing the expression of antiviral proteins to inhibit viral replication, as well as the influence of its polymorphisms and alleles on HIV infection and disease progression, aiming to provide novel theoretical support for AIDS prevention and treatment strategies.

[**Key words**] Chemokine; Chemokine (C-C motif) ligand 3; Acquired immune deficiency syndrome

艾滋病又称获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 由艾滋病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染引起, 是一种高度恶性的传染病^[1-2], HIV 特异性攻击 CD4⁺ T 淋巴细胞, 导致免疫系统崩溃, 增加患者对其他疾病(如带状疱疹、肺结核及恶性肿瘤)的易感性^[2-3] 以及多种神经系统并发症^[4], 鉴于其高病死率和快速传播的特性, 艾滋病已成为全球公共卫生领域的重大挑战^[5-6]。至 2022 年底, 中国内地存活的 AIDS 患者已超过百万, 新报告病例数持续上升, 凸显了深入研究和有效治疗策略的紧迫性^[7-8]。研究显示, CCL3[Chemokine (C-C motif) ligand 3, CCL3] 与其受体 CCR5 的结合能显著抑制 HIV-1 的复制与传播, 且使用 CCR5 拮抗剂(如马拉韦罗)可有效阻止 HIV 入侵和复制^[9]。然而, CCL3 抑制 HIV 的具体机制尚未完全阐明。本文旨在综述 CCL3 参与 HIV 抑制的最新研究进展, 为未来的研究和临床应用提供参考。通过深入解析 CCL3 的作用机制, 为艾滋病的治疗方法和疫苗研发开辟了新的思路和方向。

1 CCL3 的基本特性与功能

CCL3, 亦被称为巨噬细胞炎性蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 alpha, MIP-1 α), 归属于 CC 亚家族。1988 年, 研究者从经内毒素刺激的小鼠巨噬细胞培养上清中分离并提纯了一种与肝素结合的蛋白质, 将其命名为 MIP-1 α ^[10]。2000 年 MIP-1 α 被重新命名为 CCL3^[11]。CCL3 在人体中定位于第 17 号染色体, 其前体蛋白质由 92 个氨基酸组成, 而成熟形态的蛋白质则包含 69 个氨基酸, 其相对分子质量大约为 8 kDa^[10]。CCL3 能有效结合 CCR5, 从而阻断 HIV-1 进入 CD4⁺ T 细胞和其他免疫细胞, 这种结合不仅直接抑制了病毒的入侵, 还通过激活信号通路诱导抗病毒蛋白的表达, 进一步抑制 HIV-1 的复制^[12], 见图 1^[13]。多项研究表明, CCR5 作为 HIV-1 的主要核心受体, 其与 CCL3 的相互作用及其拮抗剂^[9](如 TAK-779 和 马拉韦罗)能够 有效阻止病毒进入 CD4⁺ T 细胞。比如用 PolyI:C 刺激人类宫颈上皮细胞(Humancervical epithelial cells, HCEs)后

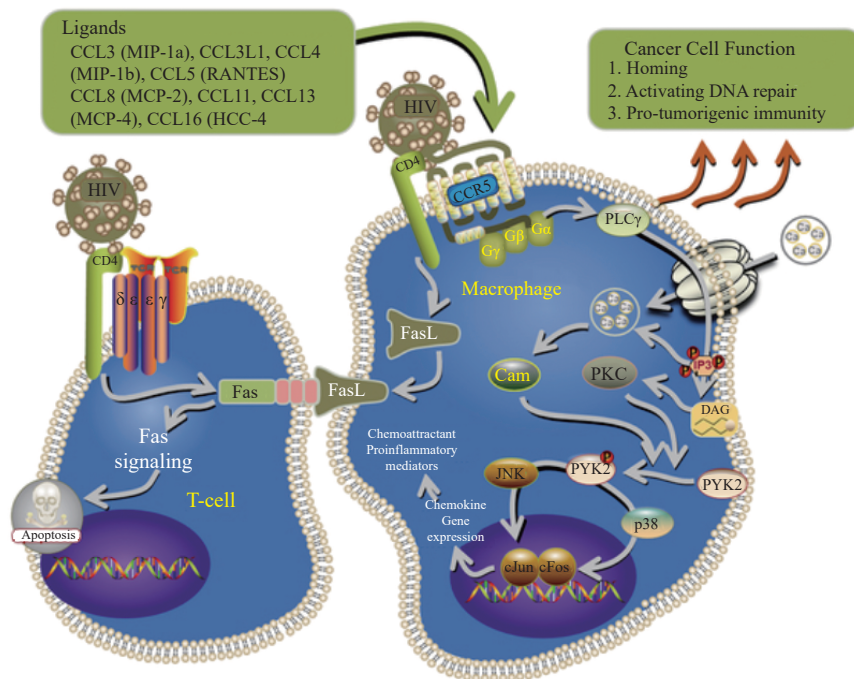


图 1 趋化因子 CCL3 等结合 CCR5, 阻断 HIV-1 进入 CD4⁺ T 细胞和其他免疫细胞的过程

Fig. 1 Chemokine CCL3 and others bind to CCR5, blocking the entry of HIV-1 into CD4⁺ T cells and other immune cells

CCL3 显著上调^[14]; 而免疫小鼠的脾细胞分泌了多种细胞因子, 如 IFN- γ 、IL-2 等, 这些因子在 CCL3 等趋化因子的作用下, 能有效诱导单核巨噬细胞、T 淋巴细胞以及自然杀伤细胞等向炎症部位聚集, 进而释放包括 CCL3 在内的多种趋化因子从而增强免疫反应, 发挥其在机体免疫防御和炎症反应中的关键作用^[15]。

2 CCL3 多态性对 HIV 感染及进展的影响

艾滋病作为一种由免疫缺陷引发的恶性传染病, 其发病机制错综复杂, 涉及多条信号通路的交互作用, 免疫细胞与趋化因子的广泛参与, 共同编织成一个复杂的炎症网络。近年来, 趋化因子 CCL3 在 HIV 感染中的作用逐渐明晰。研究表明, HIV 感染者血浆中 CCL3 水平显著升高^[16], 且与脑脊液中 HIV-1 RNA 水平正相关^[17-18], 提示 CCL3 与 HIV-1 复制之间的紧密联系。此外, Wright SM 等^[19] 的体外实验表明, CCL3 能有效抑制牛免疫缺陷病毒的表达, 而 CCL3 表现型缺陷的婴儿则面临更高的 HIV-1 感染风险^[20], 进一步提示了 CCL3 在抑制 HIV 复制中的潜在作用。值得注意的是, CCL3 在 HIV 感染不同阶段的表达呈现出显著差异, 急性期表达受到抑制^[21], 慢性期则未见明显变化, 凸显了其在 HIV 感染过程中的复杂调控作用。

2.1 CCL3 的等位基因的特定突变组合抑制 HIV 感染

CCL3 的等位基因的特定突变组合可能是决定 HIV 抵抗表型的关键, 研究发现, 哥伦比亚个体的 CCL3 基因中 C-C 单倍型与 HIV-1 感染易感性相关, 而 T-T 单倍型与 HIV-1 抵抗性相关, 且特定单倍型组合与 HIV-1 抵抗性显著相关^[22]。与撒哈拉以南非洲人群中患者类似, CCL3 的 HapA1 单倍型保护胎儿免感染, 其效应依赖婴儿携带; 而 Hap-A3 则与产时传播风险增加有关, 与母体携带相关, 虽然 HapA1 与高 CCL3L 拷贝数正相关, 但预防感染并非简单累加, 任一因素的存在即能显著保护效果, 然而, 尼日利亚人群的差异表现提示两者无必然连锁, 凸显了研究的复杂性和人群特异性^[23]。而 CCL3L1 基因拷贝数与病毒载量之间的负相关关系也进一步证实 CCL3 等位基因的特定突变组合抑制 HIV 感染^[24-25]。综上所述, CCL3 等位基因的特定突变组合对 HIV-1 感染有重要影响, 且存在人群差异性。CCL3L1 基

因拷贝数与病毒载量负相关, 进一步证实其抑制作用。未来研究需细致探讨遗传变异在不同人群中的效应, 为 HIV 防治提供精准、个性化策略。

2.2 CCL3 多态性与艾滋病的关系受地域和人群差异影响

尽管 CCL3 及其相关基因在 HIV/AIDS 研究中的重要性已得到广泛认可, 但 CCL3 多态性对 HIV 感染发展的影响仍需深入探究^[26], 以阐明其具体机制。先前的研究表明, CCL3 基因中的 SNP^[27] (如 rs5029410C 与 rs34171309A) 与 HIV 病毒载量及感染风险相关, 其中, rs5029410C 与较低的病毒载量相关, 而 rs34171309A 则与增加 HIV 感染风险有关。Gonzalez E 等^[28] 则揭示了一个包含两个 CCL3 内含子 1SNP 的单倍型, 该单倍型与非洲裔美国人(AAs)对 HIV-1 感染的抵抗力相关, 同时也与欧洲裔美国人(EAs)加速进展至艾滋病(AIDS)有关。基于这些研究, Modi WS 等^[29] 在 2006 年的研究中进一步发现, 在非裔美国人中, 三个位于 CCL3 基因内的 SNP(ss46566437、ss46566438 和 ss46566439) 在高度暴露但持续未感染 HIV-1 的个体中频率显著升高。相比之下, 在欧洲裔美国人中, 七个高度相关的 SNP 则与更快的疾病进展至 AIDS 相关。这些 SNP 跨越了 36562 bp 的区域, 覆盖了 CCL3、CCL4 和 CCL18 三个基因。然而, 由于该区域内存在广泛的连锁不平衡, 目前尚无法明确确定特定的 SNP 或单个基因为致病因素, 需要更大样本量、更精细的基因分型以及考虑基因-基因和环境交互作用, 以进一步揭示 CCL3 基因变异在 HIV-1/AIDS 发病机制中的作用。此外, 地域和人群差异也可能影响 CCL3 多态性与艾滋病的关系, 这进一步强调了该领域研究的复杂性和异质性。例如, 江西人群^[30] 的 CCL3L1 基因拷贝数与 HIV 易感性无显著相关, 但与感染进程有一定相关性, 这一发现揭示了 CCL3 基因变异在 HIV-1/AIDS 发病机制中的作用可能因地域和人群差异而有所不同。

3 CCL3 在 HIV/SIV 感染中的多重防御作用

3.1 CCL3 通过各种免疫细胞作用于 HIV

在 HIV 及 SIV 感染的研究中, CCL3 作为一种关键趋化因子, 其多层次、多途径的防御机制逐渐得到揭示。多种免疫细胞, 包括 CD4⁺ T 细胞、V δ 1 T 细胞、单核细胞、巨噬细胞及 NK 细胞, 在感染后能分泌 CCL3, 以有效阻断 HIV 病毒的

入侵和传播^[31-32]。特别是 NK 细胞, 通过表达 NKp30 等受体和因子, 显著上调 CCL3 的表达, 从而增强机体的抗 HIV 病毒能力^[33-38], 而在共感染 HBV 和 HIV/HBV 的患者中, NK 细胞展现出不同的特征, 其中表达 KLRC2 的 NK 细胞伴随更高丰度的 CCL3/CCL4 富集, 这些特征与病毒载量负相关, 为治疗策略提供了新的见解^[39]。同时, 单核巨噬细胞系统也在多种外部因素(如蓝舌病毒、神经肽、白色链球菌等)的刺激下上调 CCL3, 积极参与免疫应答过程^[40-41]。进一步的研究发现, CCL3 在女性生殖道及 SIV-恒河猴模型中与早期募集的巨噬细胞和浆细胞样树突状细胞密切相关, 这些细胞产生 CCL3, 诱导 CD4⁺ T 细胞的募集, 进而影响局部病毒的扩张^[42-44]。同时, HIV-1 的 Nef 蛋白与 CXCR4 受体的相互作用也能激活细胞释放 CCL3, 参与免疫细胞的募集与激活, 进一步丰富了 CCL3 在 HIV 感染中的功能图谱^[45]。值得注意的是, 在 HIV/SIV 感染导致的肝脏疾病, 巨噬细胞分泌的 CCL3 能够吸引表达 CCR5 的靶细胞迁移至肝脏, 从而促进病毒的复制和炎症反应, 这一发现凸显了 CCL3 在病毒传播和免疫应答中的核心作用^[46]。

3.2 CCL3 在 HIV 中作用的信号通路

多项研究表明, CCL3 等化学趋化因子不仅通过传统的 GPCR 途径传递信号, 还通过 CD44 等非经典途径激活细胞内信号通路, 如 NF- κ B 信号通路, 这些通路在 HIV 的传播与免疫应答中发挥着至关重要的作用^[47-48]。特别值得注意的是, NF- κ B 信号通路在 HIV-1 的感染和转录调控中占据了核心地位, 它既能促进病毒基因的表达, 又能在一定程度上抑制炎症状态的产生, 显示出其复杂而多面的功能^[49]。进一步的研究揭示, NF- κ B 与 TNF 信号的相互作用对 CCL3 的产生以及 HIV-1 的转录具有重要影响, 因此, NF- κ B 活化的调节因子可能是对抗 HIV-1 的一种有前景的治疗策略^[50-51]。另一方面, SLAMF7 作为一种免疫调控因子, 通过抑制 NF- κ B 信号通路来影响免疫细胞的活性, 从而在免疫调控中发挥着重要作用。SLAMF7 信号的激活不仅能下调 CCR5 的表达, 还能增加特定趋化因子(如 CCL3L1)的水平, 这一发现为理解 HIV 感染中的免疫应答提供了新的视角^[52]。因此, 探索 SLAMF7 与 CCL3 等趋化因子及 NF- κ B 信号通路之间的相互作用机制, 不仅有助于我们更深入地理解 HIV 感染的免疫病理过程, 还可能为开发针对 HIV 的新型免疫调节

疗法提供潜在的靶点, 为艾滋病的治疗带来新的希望。

4 CCL3 在特定人群与疾病状态中的作用

赞比亚女性生殖器血吸虫病 (female genital schistosomiasis, FGS) 女性宫颈阴道中, 尽管宫颈阴道的整体细胞因子浓度无显著差异, 但 FGS 负担较高者 Th2 细胞因子(包括 CCL3 相关的 IL-4、IL-5)及促炎因子表达显著上升, 提示 FGS 可能通过改变生殖道免疫环境, 尤其是 CCL3 相关因子的变化, 增加 HIV-1 易感性^[53]。低水平病毒血症患者的 CD4⁺ T 细胞转录组特性显示, 与病毒抑制者相比, 其 CD4⁺ T 细胞具有独特的 mRNA 表达谱, 特别是抗 HIV 趋化因子 CCL3 显著上调, 这可能促进 HIV-1 复制并触发病毒潜伏期的再激活, 加剧病毒失活风险^[54]。而在 HIV 高暴露血清阴性商业性工作者血液中, 单核细胞 CCL3 表达显著上调, 与树突状细胞的抗病毒及调节功能紧密相关, 这些功能与天然免疫抗 HIV 感染密切相关^[55]。另有研究发现, 接受抑制治疗的女性患者体内 CCL3 等细胞因子水平高于男性, 可能导致更高的免疫激活率; 且通过 PLS-DA 模型预测出生性别时, CCL3 是关键因子, 表明其在性别差异导致的免疫激活和 HIV 宿主维持中起重要作用^[56]。综上, CCL3 在 HIV 感染中展现出复杂且双面的作用: 在某些与 HIV 共病的疾病中既可促进病毒复制和潜伏再激活, 增加 HIV 易感性和疾病进展风险; 又能在特定情境下发挥抗病毒作用, 增强宿主天然免疫应答, 保护个体免受 HIV 感染。这体现了宿主免疫系统的复杂性和 HIV 感染机制的多样性。

5 CCL3 在 HIV 感染治疗策略中的应用前景

研究表明, 使用埃博拉病毒包膜糖蛋白 (ebola virus envelope glycoprotein, EboGP) 伪型的 HIV 病毒样颗粒能显著增强 HIV 特异性免疫反应, 特别是促进 Th2 细胞因子 CCL3 在免疫小鼠脾细胞中高表达, 这有助于 HIV 感染初期的细胞介导保护, 并为基于树突状细胞的新型 HIV 疫苗策略提供支持^[57]。疫苗中 CCL3 表达的显著变化揭示了其在调控疫苗诱导免疫反应中的关键作用, 为 HIV 疫苗的研发提供了新的思路^[58]。在喀麦隆 HIV-1 感染青少年中, CCL3 在病毒治疗失败时高度表达,

与抗药性突变时的免疫反应相关, 表明其在 HIV 感染炎症过程中起关键作用, 可能作为抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 反应不佳的标志物, 有助于优化儿科艾滋病毒控制策略^[59]。此外, 南非和乌干达地区的 HIV 暴露前预防 (pre-exposure prophylaxis, PrEP) 试验显示, CCL3 与 CCL4 在 PrEP 干预后显著上升, 通过阻断病毒与 CCR5 HIV-1 共受体的连接增强防护效果, 凸显了 CCL3 在 PrEP 免疫调节中的核心地位, 并为优化 PrEP 策略提供了新线索^[60]。综上所述, CCL3 在 HIV 疫苗开发、预防及药物治疗中具有重要意义, 作为增强 HIV 特异性免疫反应的关键因子, 在基于 EboGP 伪型的 HIV 病毒样颗粒疫苗策略中发挥重要作用, 为新型 HIV 疫苗研发开辟新路径; 其高度表达被识别为治疗失败与抗药性突变的潜在标志物, 为评估治疗效果、调整治疗方案提供依据; 在 PrEP 策略中, 不仅强调了 CCL3 在 PrEP 免疫调节机制中的核心作用, 而且为进一步优化 PrEP 策略、提升 HIV 预防效能提供了重要的科学依据和研究线索, 具有潜在的学术价值和实际应用前景。

6 小结

CCL3 作为一种核心趋化因子, 在机体对抗 HIV 及 SIV 感染的过程中, 展现了其多层次、多途径的防御能力。它不仅能够直接干预 HIV 的入侵过程, 还能通过激活信号通路, 诱导抗病毒蛋白的表达, 从而进一步抑制 HIV 的复制。此外, CCL3 在调控免疫细胞的招募与激活方面也同样发挥着关键作用, 构建了一个动态的、相互增强的免疫应答网络。然而, 尽管已经认识到 CCL3 在 HIV 感染中的重要性, 但其具体的作用机制仍有许多未解之谜, 特别是 CCL3 多态性如何影响 HIV 的免疫逃逸机制, 以及不同地域和人群中 CCL3 多态性的分布和功能差异, 这些问题都亟待解决。为了深化对 CCL3 与艾滋病关系的理解, 并为新的预防和治疗策略提供线索, 未来的研究需要从多个方面入手。首先, 必须阐明 CCL3 多态性如何具体影响 HIV 的免疫逃逸机制, 以及不同人群间 CCL3 基因多态性对 HIV 易感性及疾病进展的具体影响, 为个性化治疗策略的制定提供坚实的理论基础。其次, 应深入探讨 CCL3 在特定疾病状态下对 HIV 感染的复杂作用, 同时考虑如何利用 CCL3 多态性来开发新的艾滋病预防和

治疗策略, 以揭示其在不同疾病环境中的双重角色, 并探索其在 HIV 疫苗开发、预防及药物治疗中的前景。此外, 鉴于 HIV 的高突变性, 研究 CCL3 及其相关药物在使用过程中的耐药性问题也至关重要, 以便及时调整治疗方案, 提高治疗效果。综上所述, CCL3 与艾滋病的研究领域依旧广阔且充满挑战与机遇。通过持续深入的研究, 笔者有望更全面地揭示 CCL3 在 HIV 感染中的作用机制, 特别是其多态性在免疫逃逸和地域分布上的差异, 为艾滋病的防治提供新的思路和方法, 从而造福更多的患者。

[参考文献]

- [1] Angin M, Sharma S, King M, et al. HIV-1 infection impairs regulatory T-cell suppressive capacity on a per-cell basis[J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(6): 899-903.
- [2] Sheykhhasan M, Foroutan A, Manoochehri H, et al. Could gene therapy cure HIV?[J]. *Life Sci*, 2021, 277: 119451.
- [3] Morty R E, Morris A. World AIDS Day 2021: highlighting the pulmonary complications of HIV/AIDS[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 321(6): L1069-L1071.
- [4] McEntire C R S, Fong K T, Jia D T, et al. Central nervous system disease with JC virus infection in adults with congenital HIV[J]. *Aids*, 2021, 35(2): 235-244.
- [5] 热伊拜·亚迪伟尔, 陈晶, 杨建东, 等. 新疆维吾尔自治区 2007-2015 年 HIV/AIDS 病例空间自相关分析 [J]. *中国艾滋病性病*, 2017, 23(4): 292-295.
- [6] Pang X, Wei H, Huang J, et al. Patterns and risk of HIV-1 transmission network among men who have sex with men in Guangxi, China[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 513.
- [7] 韩孟杰. 我国艾滋病流行形势分析和防治展望 [J]. *中国艾滋病性病*, 2023, 29(3): 247-250.
- [8] 刘丽丽, 王庆, 潘振强. 艾滋病危害宣传的自省式健康教育在艾滋病预防控制中的应用分析 [J]. *中国医药指南*, 2020, 18(5): 143-144.
- [9] Aldinucci D, Borghese C, Casagrande N. The CCL5/CCR5 axis in cancer progression[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1765.
- [10] Wolpe S D, Davatelis G, Sherry B, et al. Macrophages secrete a novel heparin-binding protein with inflammatory

- and neutrophil chemokinetic properties[J]. *J Exp Med*, 1988, 167(2): 570–581.
- [11] Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity[J]. *Immunity*, 2000, 12(2): 121–127.
- [12] Allen F, Bobanga I D, Rauhe P, et al. CCL3 augments tumor rejection and enhances CD8(+) T cell infiltration through NK and CD103(+) dendritic cell recruitment via IFN γ [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(3): e1393598.
- [13] Jiao X, Nawab O, Patel T, et al. Recent advances targeting CCR5 for cancer and its role in immuno-oncology[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(19): 4801–4807.
- [14] Xu X Q, Guo L, Wang X, et al. Human cervical epithelial cells release antiviral factors and inhibit HIV replication in macrophages[J]. *J Innate Immun*, 2019, 11(1): 29–40.
- [15] Ao Z, Wang L, Azizi H, et al. Development and evaluation of an ebola virus glycoprotein mucin-like domain replacement system as a new dendritic cell-targeting vaccine approach against HIV-1[J]. *J Virol*, 2021, 95(15) : e0236820.
- [16] Yin X, Wang Z, Wu T, et al. The combination of CXCL9, CXCL10 and CXCL11 levels during primary HIV infection predicts HIV disease progression[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 417.
- [17] Christo P P, Vilela Mde C, Bretas T L, et al. Cerebrospinal fluid levels of chemokines in HIV infected patients with and without opportunistic infection of the central nervous system[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 287(1–2): 79–83.
- [18] Jennes W, Sawadogo S, Koblavi-D è me S, et al. Positive association between beta-chemokine-producing T cells and HIV type 1 viral load in HIV-infected subjects in Abidjan, Côte d'Ivoire[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2002, 18(3): 171–177.
- [19] Wright S M, Mleczko A, Coats K S. Bovine immunodeficiency virus expression in vitro is reduced in the presence of beta-chemokines, MIP-1alpha, MIP-1beta and RANTES[J]. *Vet Res Commun*, 2002, 26(3): 239–250.
- [20] Meddows-Taylor S, Donninger S L, Paximadis M, et al. Reduced ability of newborns to produce CCL3 is associated with increased susceptibility to perinatal human immunodeficiency virus 1 transmission[J]. *J Gen Virol*, 2006, 87(Pt 7): 2055–2065.
- [21] Petkov S, Chiodi F. Distinct transcriptomic profiles of naïve CD4+ T cells distinguish HIV-1 infected patients initiating antiretroviral therapy at acute or chronic phase of infection[J]. *Genomics*, 2021, 113(6): 3487–3500.
- [22] Vega J A, Villegas-Ospina S, Aguilar-Jim é nez W, et al. Haplotypes in CCR5-CCR2, CCL3 and CCL5 are associated with natural resistance to HIV-1 infection in a Colombian cohort[J]. *Biomedica*, 2017, 37(2): 267–273.
- [23] Paximadis M, Schramm D B, Gray G E, et al. Influence of intragenic CCL3 haplotypes and CCL3L copy number in HIV-1 infection in a sub-Saharan African population[J]. *Genes Immun*, 2013, 14(1): 42–51.
- [24] Shalekoff S, Meddows-Taylor S, Schramm D B, et al. Host CCL3L1 gene copy number in relation to HIV-1-specific CD4+ and CD8+ T-cell responses and viral load in South African women[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 48(3): 245–254.
- [25] Lim S Y, Chan T, Gelman R S, et al. Contributions of Mamu-A*01 status and TRIM5 allele expression, but not CCL3L copy number variation, to the control of SIVmac251 replication in Indian-origin rhesus monkeys[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(6): e1000997.
- [26] Gonzalez E, Kulkarni H, Bolivar H, et al. The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility[J]. *Science*, 2005, 307(5714) : 1434–1440.
- [27] Hu L, Song W, Brill I, et al. Genetic variations and heterosexual HIV-1 infection: Analysis of clustered genes encoding CC-motif chemokine ligands[J]. *Genes Immun*, 2012, 13(2): 202–205.
- [28] Gonzalez E, Dhanda R, Bamshad M, et al. Global survey of genetic variation in CCR5, RANTES, and MIP-1alpha: impact on the epidemiology of the HIV-1 pandemic[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(9): 5199–5204.
- [29] Modi W S, Lautenberger J, An P, et al. Genetic variation in the CCL18-CCL3-CCL4 chemokine gene cluster influences HIV Type 1 transmission and AIDS disease progression[J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79(1): 120–128.
- [30] 靳廷丽, 刘丽萍, 易志强, 等. 江西人群 CCL3L1 基因拷贝数与 HIV 感染相关性研究 [J]. *实验与检验医学*, 2017, 35(02): 163–166.
- [31] Casazza J P, Brenchley J M, Hill B J, et al. Autocrine pro-

- duction of beta-chemokines protects CMV-Specific CD4 T cells from HIV infection[J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(10): e1000646.
- [32] Walker W E, Kurscheid S, Joshi S, et al. Increased Levels of Macrophage Inflammatory Proteins Result in Resistance to R5-Tropic HIV-1 in a Subset of Elite Controllers[J]. *J Virol*, 2015, 89(10): 5502-5514.
- [33] Hudspeth K, Fogli M, Correia D V, et al. Engagement of Nkp30 on V δ 1 T cells induces the production of CCL3, CCL4, and CCL5 and suppresses HIV-1 replication[J]. *Blood*, 2012, 119(17): 4013-4016.
- [34] Zhou L, Wang X, Xiao Q, et al. Flagellin restricts HIV-1 infection of macrophages through modulation of viral entry receptors and CC chemokines[J]. *Viruses*, 2024, 16(7): 1063.
- [35] Phetsouphanh C, Phalora P, Hackstein C P, et al. Human MAIT cells respond to and suppress HIV-1[J]. *Elife*, 2021, 10: e50324.
- [36] Ellegard R, Crisci E, Andersson J, et al. Impaired NK cell activation and chemotaxis toward dendritic cells exposed to complement-opsonized HIV-1[J]. *J Immunol*, 2015, 195(4): 1698-1704.
- [37] Flórez-Álvarez L, Hernandez J C, Zapata W. NK cells in HIV-1 infection: from basic science to vaccine strategies[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2290.
- [38] Furtado Milão J, Love L, Gourgi G, et al. Natural killer cells induce HIV-1 latency reversal after treatment with pan-caspase inhibitors[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1067767.
- [39] Rossi F W, Prevele N, Rivellese F, et al. HIV-1 Nef promotes migration and chemokine synthesis of human basophils and mast cells through the interaction with CXCR4[J]. *Clin Mol Allergy*, 2016, 14: 15.
- [40] Dai M, Wang X, Li J L, et al. Activation of TLR3/interferon signaling pathway by bluetongue virus results in HIV inhibition in macrophages[J]. *Faseb j*, 2015, 29(12): 4978-4988.
- [41] Temerozo J R, Joaquim R, Regis E G, et al. Macrophage resistance to HIV-1 infection is enhanced by the neuropeptides VIP and PACAP[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67701.
- [42] Gornalusse G G, Valdez R, Fenkart G, et al. Mechanisms of endogenous HIV-1 reactivation by endocervical epithelial cells[J]. *J Virol*, 2020, 94(9): e01904-e01919.
- [43] Shang L, Duan L, Perkey K E, et al. Epithelium-innate immune cell axis in mucosal responses to SIV[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(2): 508-519.
- [44] Coelho A V C, Gratton R, Melo J P B, et al. HIV-1 infection transcriptomics: Meta-Analysis of CD4+ T cells gene expression profiles[J]. *Viruses*, 2021, 13(2): 244.
- [45] Sun B, da Costa K A S, Alrubayyi A, et al. HIV/HBV coinfection remodels the immune landscape and natural killer cell ADCC functional responses[J]. *Hepatology*, 2024, 80(3): 649-663.
- [46] Fisher B S, Green R R, Brown R R, et al. Liver macrophage-associated inflammation correlates with SIV burden and is substantially reduced following cART[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(2): e1006871.
- [47] Roscic-Mrkic B, Fischer M, Leemann C, et al. RANTES (CCL5) uses the proteoglycan CD44 as an auxiliary receptor to mediate cellular activation signals and HIV-1 enhancement[J]. *Blood*, 2003, 102(4): 1169-1177.
- [48] Del Corno M, Liu Q H, Schols D, et al. HIV-1 gp120 and chemokine activation of Pyk2 and mitogen-activated protein kinases in primary macrophages mediated by calcium-dependent, pertussis toxin-insensitive chemokine receptor signaling[J]. *Blood*, 2001, 98(10): 2909-2916.
- [49] Zhang R Z, Kane M. Insights into the role of HIV-1 Vpu in modulation of NF- κ B signaling pathways[J]. *mBio*, 2023, 14(4): e0092023.
- [50] Wang H, Liu Y, Huan C, et al. NF- κ B-interacting long noncoding RNA regulates HIV-1 replication and latency by repressing NF- κ B signaling[J]. *J Virol*, 2020, 94(17): e01057-20.
- [51] Chan J K, Greene W C. NF- κ B/Rel: Agonist and antagonist roles in HIV-1 latency[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2011, 6(1): 12-18.
- [52] O'Connell P, Pepelyayeva Y, Blake M K, et al. SLAMF7 is a critical negative regulator of IFN- α -mediated CXCL10 production in chronic HIV infection[J]. *J Immunol*, 2019, 202(1): 228-238.
- [53] Sturt A S, Webb E L, Patterson C, et al. Cervicovaginal immune activation in zambian women with female genital schistosomiasis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 620657.

- [54] Chen J, He Y, Zhong H, et al. Transcriptome analysis of CD4⁺ T cells from HIV-infected individuals receiving ART with LLV revealed novel transcription factors regulating HIV-1 promoter activity[J]. *Virol Sin*, 2023, 38(3): 398-408.
- [55] Blondin-Ladrie L, Fourcade L, Modica A, et al. Monocyte gene and molecular expression profiles suggest distinct effector and regulatory functions in beninese HIV highly exposed seronegative female commercial sex workers[J]. *Viruses*, 2022, 14(2): 361.
- [56] Vanpouille C, Wells A, Wilkin T, et al. Sex differences in cytokine profiles during suppressive antiretroviral therapy[J]. *Aids*, 2022, 36(9): 1215-1222.
- [57] Ao Z, Wang L, Mendoza E J, et al. Incorporation of ebola glycoprotein into HIV particles facilitates dendritic cell and macrophage targeting and enhances HIV-specific immune responses[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216949.
- [58] Hunegnaw R, Helmold Hait S, Enyindah-Asonye G, et al. A mucosal adenovirus prime/systemic envelope boost vaccine regimen elicits responses in cervicovaginal and alveolar macrophages of rhesus macaques associated with delayed SIV acquisition and B cell help[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 571804.
- [59] Ka'e A C, Nanfack A J, Ambada G, et al. Inflammatory profile of vertically HIV-1 infected adolescents receiving ART in cameroon: A contribution toward optimal pediatric HIV control strategies[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1239877.
- [60] Petkov S, Herrera C, Else L, et al. Mobilization of systemic CCL4 following HIV pre-exposure prophylaxis in young men in Africa[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 965214.

版权声明

本刊已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文, 作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意编辑部上述声明。

《昆明医科大学学报》编辑部