维普资讯 http://www.cqvip.com

第19卷2期
2004年4月

中国病毒学
VIROLOGICA SINICA

19（2）：182—186
April 2004

HIV-1辅受体及针对辅受体的艾滋病治疗策略*

张 颖**，白雪帆，黄长形，白宪光

（第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心，陕西西安 710038）

HIV-1 Coreceptors and Coreceptor-related AIDS Therapy

ZHANG Ying, BAI Xue-fan, HUANG Chang-xing, BAI Xian-guang

(The center of diagnosis and treatment for infectious diseases of PLA, Tangdu Hospital, Fouth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

关键词：人类免疫缺陷病毒；辅受体；艾滋病；治疗

中图分类号：R512.8　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1003-5152(2004)02-0182-05

艾滋病（AIDS）是由人类免疫缺陷病毒（Human immunodeficiency virus, HIV）引起的严重危害人类健康的世界性传染病，目前尚无有效的预防和治疗措施。虽然近年高效抗逆转录病毒疗法（HAART）明显提高了AIDS的临床疗效，但由于HIV的高度变异性、化疗药物的毒副作用及价格昂贵等因素，多种新的抗HIV药物的开发研究仍有增无减[1]。HIV-1辅受体的发现不仅有助于理解HIV-1感染靶细胞的发病机理，而且为抗HIV治疗提供了新的作用靶点。HIV-1辅受体及其抑制剂已成为目前抗HIV-1治疗研究的热点，现将有关的研究进展作一综述。

1 HIV-1辅受体的发现

早在1984年人们就确定了CD4是HIV-1进入人体靶细胞的受体，然而，转导了人CD4基因的鼠类细胞表面虽然也有CD4表达，但却不被HIV感染，这一现象提示除了CD4，HIV还需要与其它分子或辅助受体结合以协同HIV-1的融合、进入过程[2]。此外，HIV-1病毒对不同CD4+细胞有不同的嗜性，巨噬细胞嗜性或M嗜性（M tropic）HIV-1毒株感染原代巨噬细胞和淋巴细胞，不感染CD4+的转化细胞系，不诱导合胞体形成（not syncytia-inducing, NSI）；而T淋巴细胞嗜性或T嗜性（T tropic）毒株感染淋巴细胞和CD4+的转化细胞系，但不感染巨噬细胞，可诱导合胞体形成(syncytia-inducing, SI)，人们设想HIV-1嗜性可能反映了一个特定的毒株类型对细胞膜表面特定受体的依赖性，但仅有CD4作为HIV-1感染靶细胞的受体不足以解释细胞嗜性的差异。1996年，Feng Y等[3]发现第一个HIV-1辅受体---CXC-趋化因子受体超家族成员CXCR4。之后不久，协助M嗜性HIV-1株进入靶细胞的辅受体也被确定并命名为CCR5[4]。现已研究明确，HIV-1必需与第一受体CD4及辅受体--趋化因子受体（如CCR5或CXCR4）结合，才能进入靶细胞，导致病毒感染的发生[5]。

HIV-1辅受体属于G蛋白耦联的、七次跨膜的趋化因子受体超家族成员。CCR5是主要的辅受体，也称为CKR5或CC-CKR5，CCR5的配体为三类β-趋化因子RANTES、MIP1-α和MIP1-β。CCR5可以在多种免疫细胞表面表达，包括T淋巴细胞和巨噬细胞，主要表达于记忆性T细胞。利用CCR5为辅受体的HIV-1株称为M嗜性毒株，也称为NSI。正常人染色体上包含两个等位CCR5基因，一部分人有一个或两个CCR5基因缺失，不能产生正常的CCR5蛋白，这种变异称为CCR5△32。具有两个变异CCR5者称为CCR5纯合缺失，其CCR5完全阴性，可以有效抑制经性传播、血源性传播及母婴传播途径的HIV-1感染[6~7]；非纯合Δ32CCR5者只有一个CCR5变异，可被部分保护免于HIV-1感染，即使感染，疾病进展极为缓慢[8]。CXCR4是另一个

收稿日期：2003-09-09，修回日期：2003-10-08
* 基金项目：国家自然科学基金项目（39970695）
** 通讯作者：张颖（1975-），女，陕西籍，主治医师，博士，主要从事艾滋病基因治疗研究。
Corresponding author. Tel: 029-83377752, E-mail: zyfmmu@sohu.com

维普资讯 http://www.cqvip.com

重要的 HIV-1 辅受体，也称为 FUSIN，其配体为 α-趋化因子 SDF-1。利用 CXCR4 辅受体的 HIV 株称为 T 嗜性/SI 株。CXCR4 分布较广泛，但主要在初始性 T 细胞（naïve T cell）[9]，因此不难想象，疾病后期出现的 T 嗜性变异株能够入侵感染新的 T 细胞群，影响 $CD4^+$T 淋巴细胞数量的平衡，这些细胞被 HIV 病毒感染后将导致 $CD4^+$T 淋巴细胞数量急剧减少，促进疾病向 AIDS 的进展。目前尚未发现明显的 CXCR4 多态现象，可能是因为 CXCR4 在个体发育过程中必不可少[10]。

迄今发现的 HIV 辅受体有人趋化因子受体，如 CCR5、CXCR4、CCR2b、CCR3、CCR8、CCR9 和 CX3CR1(V28)等，还有孤儿受体 GPR1、BOB (GPR15)、Bonzo (STRL33)、APJ 和 ChemR23，此外白三烯 B4 受体以及人巨细胞病毒编码的趋化因子样受体 US28 也是 HIV-1 辅受体[11]。CCR5 和 CXCR4 是主要的 HIV-1 辅受体，所有的 HIV-1 毒株可以利用二者或二者之一作为辅受体。

2 HIV-1 辅受体和病毒嗜性

病毒嗜性描述了 HIV-1 毒株特异性感染不同类型细胞的能力，决定因素在于病毒与 CD4+细胞的膜融合过程，而这个过程取决于有适合的辅受体存在。辅受体的发现揭示了 HIV-1 病毒嗜性的简单机制---T 嗜性病毒利用 CXCR4，而 M 嗜性病毒利用 CCR5 为辅受体。根据所利用辅受体的不同（CCR5 或 CXCR4）已建立了新的通用 HIV-1 病毒命名和分类方案：利用 CCR5 的 HIV-1 株为 R5 株，R5 株经由性途径传播，大部分人都有这一型病毒感染；利用 CXCR4 的 HIV 株为 X4 株，多见于疾病晚期；两种辅受体都利用的 HIV-1 株为 R5X4 株；从利用 CCR5 转变为利用 CXCR4，同时利用 CCR5 者称为 R5X4 株，不同时利用 CCR5 者称为 X4 株，X4 或 R5X4 株的出现促进了 $CD4^+$T 细胞减少和疾病的恶化[12]。CCR5 和 CXCR4 膜外结构域有将近 20%的相似，因此一些毒株可同时利用二者为辅受体感染 T 淋巴细胞和巨噬细胞，称为双嗜性 HIV-1 毒株。双嗜性 HIV-1 可以分为两类，一是同时利用 CCR5 和 CXCR4 两种辅受体的毒株，称为双嗜性 R5X4 株；二是可利用 T 淋巴细胞和巨噬细胞表面 CXCR4 的毒株，称为双嗜性的 X4 株[13]。这种命名法还可被推广应用于利用其它辅受体及利用多个辅受体的 HIV-1 毒株，如 89.6HIV-1 毒株可被称为 R2bR3R5X4 株。

3 针对 HIV-1 辅受体的 AIDS 治疗策略

HIV-1 辅受体为抗 HIV 治疗提供了新的作用靶点，在能够介导体外 HIV-1 进入细胞的众多趋化因子受体中，CCR5 和 CXCR4 有药理学意义。以 CCR5、CXCR4 为靶向的抗病毒治疗在疾病各阶段都有作用，如 R5 株是最常传播的毒株，主要出现于疾病无症状期，因此针对 CCR5 的抗病毒治疗宜在早期进行，而 X4 株主要在疾病发展晚期，象征疾病进展，所以针对 CXCR4 的治疗主要在疾病晚期有效。研究者们目前采用的能够阻断 CCR5 和 CXCR4 的主要方案有以下三种：一是对那些 CD8+细胞不能够产生足够趋化因子者人为地给予更多的趋化因子；二是开发能直接阻断辅受体结合位点的药物；三是将缺失性 CCR5 基因用于干细胞移植，即将 CCR5△32 者的干细胞移植入无 CCR5△32 的 HIV-1 感染者体内，这些干细胞将产生对 HIV-1 免疫的血细胞，包括 T 淋巴细胞和巨噬细胞。前两种方案都有助于抵抗 HIV-1 感染新的靶细胞，但要解决的问题是如何避免损害趋化因子及趋化因子受体的正常功能；第三个方案是一个颇有前景的策略，虽然这一策略只对 NSI 株有效，但代表着未来 HIV-1 辅受体疗法的方向。

3.1 趋化因子源性辅受体抑制剂

最先发现的 HIV-1 辅受体抑制剂是 MIP-1α、MIP-1β 及 RANTES，它们都是 CCR5 的天然配体，而趋化因子 SDF-1 则对病毒经 CXCR4 介导进入靶细胞有类似的抑制作用。趋化因子阻止 HIV-1 感染靶细胞的机制如下：①与 gp120 直接竞争结合辅受体；②与辅受体结合并在信号转导过程引起辅受体表达水平下调；③引起靶细胞分化阶段改变，从而在病毒生活周期晚期影响 HIV-1 复制。趋化因子在体外实验中有应用潜力，如氨基端化学修饰的 RANTES—AOP-RANTES 是亚纳摩尔级的 CCR5 拮抗剂，能有效地抑制各类细胞如巨噬细胞、淋巴细胞被 R5 株感染，能够在纳摩尔浓度结合全部受体位点，但不诱导趋化性反应，因此是抗 HIV-1 治疗的有效药物[14]。在 SDF-1 氨基端加上一个蛋氨酸残基称为 Met-SDF-1β，与 SDF-1β 相比，Met-SDF-1β 活性显著增强，相同浓度的 Met-SDF-1

维普资讯 http://www.cqvip.com

β比SDF-1β能更有效地抑制T嗜性HIV-1病毒复制，作用后2h二者下调CXCR4作用相似，48h后Met-SDF-1能更显著的下调CXCR4，Met-SDF-1β抗HIV-1的作用与其下调胞膜CXCR4水平有关[15]。但是,长期持续抑制辅受体与趋化因子相互作用可能产生显著负反应，因此，只抑制辅受体与病毒膜蛋白作用，但不抑制其与趋化因子相互作用的药物更适合HIV-1感染的治疗。MIP-1α（也称为LD78α）的同源异构体LD78β符合以上要求，研究表明LD78β比MIP-1α、RANTES能更有效地诱导细胞内Ca^{++}信号转导及趋化性反应，比较LD78β和MIP-1α的抗M嗜性HIV-1效应，发现LD78β在100ng/mL时几乎就可以完全阻断HIV-1的复制，而MIP-1α在这个浓度时仅有很弱的抗病毒活性，LD78β的抗病毒作用是通过有效下调CCR5在单核巨噬细胞表面表达而实现的[16]。Miyakawa T等[17]发现LD78β经适当氨基酸替换修饰后可有效地抑制HIV-1感染，并保持LD78β-CCR5的相互作用。

3.2 针对辅受体的单抗

Olson WC等[18]研究表明CCR5单抗2D7、PA8, PA9, PA10, PA11, PA12和PA14具有抑制gp120与CCR5结合及影响CC-趋化因子的功能等作用，其中2D7是一种高效的CCR5拮抗剂，与CCR5膜外第二环结合，能够完全阻断CCR5的3个天然配体RANTES、MIP-1α、MIP-1β与CCR5的结合，并能抑制活化T细胞的RANTES和MIP-1α诱导的趋化反应，因此，2D7可有效地抑制一些M嗜性及双嗜性HIV-1株的体外感染。12G5是研究最多的CXCR4单抗，它能识别CXCR4膜外第二环结构域，能同时以株特异性或细胞特异性方式抑制HIV-1融合或进入[19]。此外，Hori T等[20]研制的3个CXCR4单抗可不同程度地抑制SDF-1诱导的Ca^{++}动员和膜蛋白介导的细胞融合过程，从而抵抗T嗜性毒株NL432感染靶细胞，3个单抗所识别的CXCR4表位不同，认为在CXCR4与T嗜性HIV-1膜蛋白相互作用中发挥着不同的效用。

3.3 小分子辅受体阻断剂

TAK779是一种小分子量非肽类复合物，可特异性地拮抗RANTES与CHO细胞表面CCR5结合，高效、选择性地抑制R5型HIV-1株复制，但对宿主细胞无任何毒性[21]。诱变研究显示，TAK-779与CCR5跨膜1、2、3、7螺旋形成的“口袋状”结构及膜外区一些不定性残基结合，竞争抑制gp120与CCR5的结合（但不抑制CCR5单抗与CCR5的结合）[22]。另一种小分子CCR5抑制剂SCH-C可以抑制CC-趋化因子诱导的趋化反应及Ca^{++}外流，从而抑制多种R5株感染，将SCH-C从培养基中去除24h后接种病毒，仍可观察到抗病毒效应，这种现象在其它CCR5抑制剂中未见到。SCH-C具有良好的药动学特征，口服生物利用度高，易于吸收，这些优点使其更适于临床发展[23]。CXCR4抑制剂T22、ALX40-4C、AMD3100是强阳离子复合物，其中AMD3100在100 μg/mL时可完全阻止淋巴细胞Ca^{++}外流及SDF-1α诱导的趋化反应，但对MIP-1α、RANTES诱导上述效应无影响，是一种低分子CXCR4拮抗剂[24]。AMD3100已经完成了二期临床，有良好的CXCR4抑制作用，但静脉注射发现有心脏风湿病样副作用出现，目前其口服剂型正在研制中。

3.4 抗HIV辅受体的干细胞及基因治疗

随着造血干细胞生物学、干细胞转染及基因转染载体研究的进一步深入，人们尝试将造血干细胞作为基因修饰的靶细胞用于抗HIV治疗，Bai J等[25]为了评估抗CCR5核酶对巨噬细胞分化的影响，将带有抗CCR5核酶的逆转录病毒载体转染$CD34^+$造血祖细胞，并加入促使其分化的细胞因子，发现抗CCR5核酶转染的$CD34^+$细胞可正常分化成表达CD14和CD4的巨噬细胞，并带有抗CCR5核酶，同时观察了抗CCR5核酶对干细胞向胸腺细胞分化的影响，实验结果表明抗CCR5核酶能被导入造血干细胞，可以显著地抵抗HIV-1感染，并且对进一步谱系分化和成熟没有任何负反应。抗CCR5核酶在HIV-1靶细胞的表达为HIV-1感染控制提供了一个新的基因治疗策略，优化基因表达效率和靶向研究将进一步促进这一领域的发展。Steinberger P等[26]设计了一种在细胞内表达、在内质网定位的CCR5特异性单链抗体，这种细胞内CCR5抗体有效地阻断了人和猿类的CCR5表面表达，从而阻断了与R5株及SIV病毒膜蛋白的相互作用，转染这一细胞内抗体的基因疗法对感染者是有益的。Feng Y等[27]设计了一种发夹样核酶，与重组腺病毒载体转染PM1细胞，能够减少细胞内CCR5mRAN及细胞表面CCR5表达，这种核酶能有效地保护靶细胞免于

维普资讯 http://www.cqvip.com

R5 株感染，展示了一种能够抑制或减缓 HIV-1 感染后疾病进展的新的基因治疗策略。

3.5 HIV-1 逃避辅受体抑制剂

一般情况下，HIV-1 从 R5 向 X4 或 R5X4 的表型转变发生在感染后几年，嗜性的改变多是由于病毒膜蛋白 V3 环突变所致[28]。CCR5 抑制剂 RANTES 提取物可以使 HIV-1 毒株转而利用 CXCR4[29]，与前述 CCR5△32 引起的转向被 X4 株感染现象同出一辙，这种病毒嗜性的变化不是人们所希望的，因为 X4 及 R5X4 型毒株的出现与 CD4+T 淋巴细胞减少相关。然而，近期 Moore JP 研究小组[30]发现一个 R5 型毒株在 CCR5 拮抗剂作用下还是只能感染表达 CCR5 的细胞，并没有发生向 X4 型的转变，序列分析发现此毒株膜蛋白有改变，并在几周内次序发生，最终只导致对 CCR5 拮抗剂的抵抗，并没有发生所利用辅受体的转变。同样的结果在其它 R5 型毒株也见到，如 Maeda Y 等[31]发现 MIP-1 可以使 R5 株对 CC-趋化因子敏感性下降 4～6 倍，但没有转向利用 CXCR4。在持续给予 CXCR4 拮抗剂 AMD3100 的 MT-2 细胞传 63 代后，变异毒株有广布 gp120 的 13 个氨基酸改变，变异株仍然利用 CXCR4，但对 AMD3100 已不敏感，提示 gp120 与 CXCR4 有多种作用方式[32]。HIV-1 逃避辅受体抑制剂的可能机制是：①逃避性变异株可能继续应用同一个辅受体，但对拮抗剂不敏感，②可能发生辅受体转变，由利用 CCR5 转为利用 CXCR4，②逃避的变异株可能转而利用一个完全不同的辅受体。迄今的报道中，第一种机制最常见，最后一种机制则尚未发现。

3.6 辅受体抑制剂与其它 HIV-1 抑制剂的联合应用

从逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂联合应用的实践得到启示，辅受体阻断剂与 HIV-1 进入抑制剂、逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂联合应用有潜在的可能性。联合用药的优点是可能阻断病毒进入靶细胞的多个步骤，产生协同效应。研究显示多种联合用药方案如几种 CCR5 抑制剂 TAK779、SCH-C、AOP-RANTES 与 CD4 抑制剂 PRO542 及融合抑制剂 T-20 合用，可取得协同效应，比单独用药具有更好的效果[33]。Tremblay CL 等[34]对体外 SCH-C 与其它抗 HIV-1 剂联合用药进行研究，发现无论与逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂 T20 及 AOP-RANTES 联合应用都可产生协同作用，与 T20 联合除了可以抑制大多数 R5 株感染，还可以抑制一些逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂变异株的感染，表明 SCH-C 是一种适于联合用药的非常有前景的抗 HIV-1 制剂，趋化因子抑制剂与融合抑制剂合用对多种耐药株尤其有效。

4 结语与展望

HIV 辅受体作为新的抗病毒靶位已被确定并在开发研制究中，其应用前景令人瞩目。理论上说，辅受体疗法针对的是相对保守的受体结合位点，一些趋化因子提取物的确能够抑制体外 HIV-1 感染，然而，辅受体疗法仍存在以下问题：①不同毒株对药物敏感性不同，M 嗜性株对 β 趋化因子敏感，而 T 嗜性株对 α 趋化因子敏感，很容易产生逃避反应；②HIV-1 辅受体结合位点有广泛的灵活性，HIV-1 病毒变异率较高，也帮助病毒逃避辅受体抑制剂；③即使在利用同一种辅受体如 CCR5 的原代 M 嗜性株，β 趋化因子的抑制作用可有 50 倍的差别；④肽段小分子抑制剂很有潜力，但还未发展到如蛋白酶抑制剂般有效、实用。因此，要从人体彻底清除 HIV-1 病毒需要采取综合措施，即将辅受体抑制剂与针对病毒生活周期其它环节的制剂，如融合抑制剂、逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂联用，才能将病毒复制抑制到最低限度，减少逃避辅受体抑制剂的变异株的产生，联合用药将是未来 HIV 治疗的方向。此外，对抗 HIV-1 药物的检测，需要同时检测对各亚型毒株的抑制作用。总之，随着人们对 HIV-1 辅受体研究的进一步深入，有可能设计出有效的 HIV-1 抑制剂或疫苗，为 AIDS 的防治带来新的希望。

参考文献

[1] Moore J P, Stevenson M. New targets for inhibitors of HIV-1 replication [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2000, 1(1): 40-49.

[2] Soms R W. Chemokine receptors and HIV entry [J]. AIDS, 2001, 15:s34-s35.

[3] Feng Y, Broder C C, Kennedy P E, *et al*. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor [J]. Science, 1996, 272(5263): 872-877.

[4] Dragic T, Litwin V, Allaway G P, *et al*. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5 [J]. Nature, 1996, 381(6584): 667-673.

[5] Berger E A, Murphy P M, Farber J M. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease [J]. Annu Rev Immunol, 1999, 17: 657-700.

维普资讯 http://www.cqvip.com

[6] Samson M, Libert F, Doranz B J, *et al*. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene [J]. Nature, 1996, 382(6593): 722-725.

[7] Philpott S, Burger H, Charbonneau T, *et al*. CCR5 genotype and resistance to vertical transmission of HIV-1 [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 1999, 21(3): 189-193.

[8] Michael N L, Chang G, Louie L G, *et al*. The role of viral phenotype and CCR-5 gene defects in HIV-1 transmission and disease progression [J]. Nat Med, 1997, 3(3): 338-340.

[9] Bleul C C, Wu L, Hoxie J A, *et al*. The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(5): 1925-1930.

[10] Tachibana K, Hirota S, Iizasa H, *et al*. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract [J]. Nature, 1998, 393(6685): 591-594.

[11] Howard O M, Ben-Baruch A, Oppenheim J J. Chemokines: progress toward identifying molecular targets for therapeutic agents [J]. *Trends* Biotechnol, 1996, 14: 46–51.

[12] Connor R I, Sheridan K E, Ceradini D, *et al*. Change in coreceptor use coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1--infected individuals [J]. J Exp Med, 1997, 185(4): 621-628.

[13] Yi Y, Isaacs S N, Williams D A, *et al*. Role of CXCR4 in cell-cell fusion and infection of monocyte-derived macrophages by primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) strains: two distinct mechanisms of HIV-1 dual tropism [J]. J Virol, 1999, 73(9): 7117-7125.

[14] Simmons G, Clapham P R, Picard L, *et al*. Potent inhibition of HIV-1 infectivity in macrophages and lymphocytes by a novel CCR5 antagonist [J]. Science, 1997, 276(5310): 276-927.

[15] Yang O O, Swanberg S L, Lu Z, *et al*. Enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 by Met-stromal-derived factor 1beta correlates with down-modulation of CXCR4 [J]. J Virol, 1999, 73(6): 4582-4589.

[16] Aquaro S, Menten P, Struyf S. *et al*. The LD78beta isoform of MIP-1alpha is the most potent CC-chemokine in inhibiting CCR5-dependent human immunodeficiency virus type 1 replication in human macrophages [J]. J Virol, 2001. 75(9): 4402-4406.

[17] Miyakawa T, Obaru K, Maeda K, *et al*. Identification of amino acid residues critical for LD78beta, a variant of human macrophage inflammatory protein-1alpha, binding to CCR5 and inhibition of R5 human immunodeficiency virus type 1 replication [J]. J Biol Chem, 2002, 277(7): 4649-4655.

[18] Olson W C, Rabut G E, Nagashima K A, *et al*. Differential inhibition of human immunodeficiency virus type 1 fusion, gp120 binding, and CC-chemokine activity by monoclonal antibodies to CCR5 [J]. J Virol, 1999, 73(5): 4145-4255.

[19] McKnight A, Wilkinson D, Simmons G, *et al*. Inhibition of human immunodeficiency virus fusion by a monoclonal antibody to a coreceptor (CXCR4) is both cell type and virus strain dependent [J]. J Virol, 1997, 71(2): 1692-1696.

[20] Hori T, Sakaida H, Sato A, *et al*. Detection and delineation of CXCR4 (fusin) as an entry and fusion cofactor for T-cell tropic HIV-1 by three different monoclonal antibodies [J]. J Immunol, 1998, 160: 180-188.

[21] 21 Baba M, Nishimura O, Kanzaki N, *et al*. A small-molecule, nonpeptide CCR5 antagonist with highly potent and selective anti-HIV-1 activity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(10): 5698-5703.

[22] Dragic T, Trkola A, Thompson DA, *et al*. A binding pocket for a small molecule inhibitor of HIV-1 entry within the transmembrane helices of CCR5 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(10):5639-5644.

[23] Strizki JM, Xu S, Wagner NE, *et al*. SCH-C (SCH 351125), an orally bioavailable, small molecule antagonist of the chemokine receptor CCR5, is a potent inhibitor of HIV-1 infection in vitro and in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(22): 12718-12723.

[24] Labrosse B, Brelot A, Heveker N, *et al*. Determinants for sensitivity of human immunodeficiency virus coreceptor CXCR4 to the bicyclam AMD3100 [J]. J Virol, 1998, 72(8): 6381-6388.

[25] Bai J, Gorantla S, Banda N, *et al*. Characterization of anti-CCR5 ribozyme-transduced CD34+ hematopoietic progenitor cells *in vitro* and in a SCID-hu mouse model *in vivo* [J]. Mol Ther, 2000, 1(3): 244-254.

[26] Steinberger P, Andris-Widhopf J, Buhler B, *et al*. Functional deletion of the CCR5 receptor by intracellular immunization produces cells that are refractory to CCR5-dependent HIV-1 infection and cell fusion [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(2): 805-810.

[27] Feng Y, Leavitt M, Tritz R, *et al*. Inhibition of CCR5-dependent HIV-1 infection by hairpin ribozyme gene therapy against CC-chemokine receptor 5 [J]. Virology, 2000, 276(2): 271-278.

[28] Speck R F, Wehrly K, Platt E J, *et al*. Selective employment of chemokine receptors as human immunodeficiency virus type 1 coreceptors determined by individual amino acids within the envelope V3 loop [J]. J Virol, 1997, 71(9): 7136-7139.

[29] Mosier D E, Picchio G R, Gulizia R J, *et al*. Highly potent RANTES analogues either prevent CCR5-using human immunodeficiency virus type 1 infection *in vivo* or rapidly select for CXCR4-using variants [J]. J Virol, 1999, 73(5): 3544-3550.

[30] Trkola A, Kuhmann S, Strizki J, *et al*. HIV-1 escape from a small molecule, CCR5-specific entry inhibitor does not involve CXCR4 use [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(1): 395-400.

[31] Maeda Y, Foda M, Matsushita S, *et al*. Involvement of both the V2 and V3 regions of the CCR5-tropic human immunodeficiency virus type 1 envelope in reduced sensitivity to macrophage inflammatory protein 1alpha [J]. J Virol, 2000, 74(4): 1787-1793.

[32] Este J A, Cabrera C, Blanco J, *et al*. Shift of clinical human immunodeficiency virus type 1 isolates from X4 to R5 and prevention of emergence of the syncytium-inducing phenotype by blockade of CXCR4 [J]. J Virol, 1999, 73(7): 5577-5585.

[33] Tremblay C L. Kollmann C. Giguel F. *et al*. Strong in vitro synergy between the fusion inhibitor T-20 and the CXCR4 blocker AMD-3100 [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2000, 25: 99-102.

[34] Tremblay C L, Giguel F, Kollmann C, *et al*. Anti-Human Immunodeficiency Virus Interactions of SCH-C (SCH 351125), a CCR5 Antagonist, with Other Antiretroviral Agents In Vitro [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(5): 1336-1339.