·综述·

# 人类免疫缺陷病毒的抗体依赖性增强作用研究进展

姜　宇[1],徐婷婷[1,2],李晨洁[1],张智鹏[1],张　恒[2],周　璐[2],邱云良[1*]
(1 中国医药工业研究总院,上海 201203; 2 上海益诺思生物技术股份有限公司,上海 201203)

[摘要] 抗体依赖性增强作用(antibody-dependent enhancement, ADE)是指某些非中和性抗体或亚中和浓度的抗体在病毒感染过程中没有消灭病毒反而促进病毒入侵和复制的现象。在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)感染中发现,有些抗体可以与病毒形成免疫复合物,并通过 Fc 受体(Fc receptors, FcR)或补体系统介导病毒进入靶细胞,加重疾病进展。近年来,随着对 HIV 感染的深入研究,ADE 现象在 HIV 的疫苗开发和临床应用中受到广泛关注。本文综述了 HIV 感染中 ADE 的作用机制、影响因素及 ADE 对药物研发的启示,深入探讨 ADE 在 HIV 感染中的影响及潜在风险,为研发安全有效的 HIV 疫苗和抗体药物提供理论支持。

[关键词] 抗体依赖性增强作用;人类免疫缺陷病毒;受体;疫苗安全性;抗体治疗
[中图分类号] R978.7　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)12－1263－07

# Research progress in antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus

JIANG Yu[1], XU Ting-ting[1,2], LI Chen-jie[1], ZHANG Zhi-peng[1], ZHANG Heng[2], ZHOU Lu[2], QIU Yun-liang[1*]
(1 *China State Institute of Pharmaceutical Industry*, *Shanghai* 201203, *China*; 2 *Shanghai InnoStar Bio-Tech Co., Ltd.*, *Shanghai* 201203, *China*)

[**Abstract**] Antibody-dependent enhancement (ADE) refers to the phenomenon where certain non-neutralizing antibodies or sub-neutralizing concentrations of antibodies do not eliminate viruses during viral infection but instead promote viral invasion and replication. In human immunodeficiency virus (HIV) infection, it has been found that some antibodies can form immune complexes with the virus and mediate viral entry into target cells through Fc receptors (FcR) or the complement system, thereby exacerbating disease progression. In recent years, with the in-depth study of HIV infection, the ADE phenomenon has received extensive attention in the development and clinical application of HIV vaccines. This article reviewed the mechanism of ADE in HIV infection, the influencing factors of ADE occurrence, and the implications of ADE for drug development, and explored the impact and potential risks of ADE in HIV infection in depth, providing theoretical support for the development of safe and effective HIV vaccines and antibody drugs.

[**Key words**] antibody-dependent enhancement; human immunodeficiency virus; receptor; vaccine safety; antibody therapy

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)是一种主要侵袭人体免疫系统的逆转录病毒,其致病机制在于特异性识别并感染 $CD4^+$ T 淋巴细胞,该病毒通过 gp120 蛋白与宿主细胞表面的 CD4 受体及 C-C 趋化因子受体 5(CCR5)/C-X-C 趋化因子受体 4(CXCR4)辅助受体结合,实现膜融合入侵,最终导致免疫系统功能进行性衰竭[1]。

据统计,至少有 8 840 万患者感染 HIV,其中约

[基金项目] 国家发改委支持先进制造业和现代服务业发展专项
[作者简介] 姜宇,女,硕士研究生,主要从事免疫毒理学研究。E-mail:yjiang-2@innostar.cn。
[通讯作者] *邱云良,男,研究员,主要从事药物毒理学与药物临床前安全性评价研究。E-mail:qiuyunliang@sinopharm.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.12.005

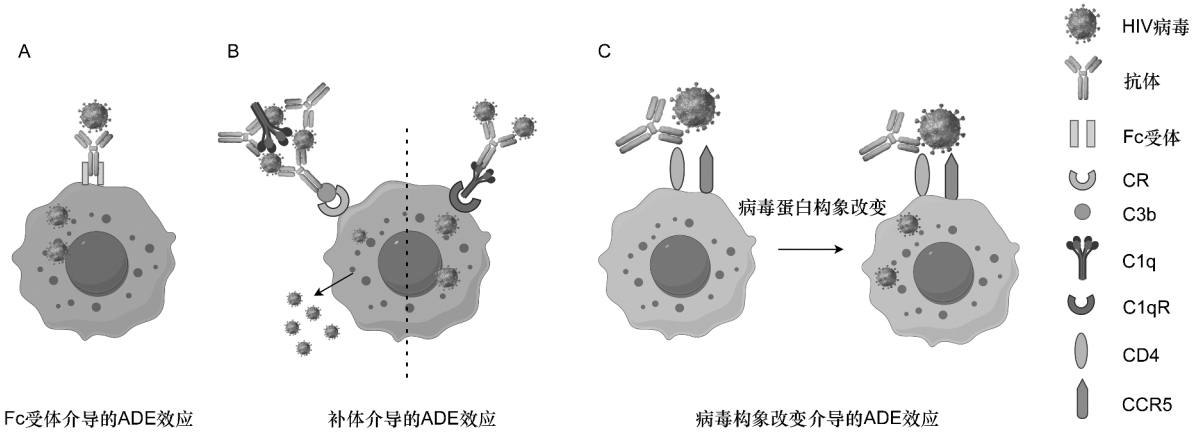
140 万例为儿童(0～14 岁)。HIV 是一项重大的全球公共卫生问题,至少已夺去 63 万人的生命[2]。目前,还没有治愈 HIV 感染的方法,但是通过有效的 HIV 预防、诊断、治疗和护理手段如抗逆转录病毒疗法(antiretroviral therapy,ART),HIV 感染已经成为一种可控的慢性疾病,使 HIV 感染者实现持久且高质量的健康生活[3]。

在病毒侵染过程中,病毒蛋白特异性抗体通常能够保护机体免受病毒病原体的侵害,但某些非中和性抗体或亚中和浓度的抗体在病毒感染过程中反而促进病毒入侵和复制,从而加剧疾病程度,这种现象称为抗体依赖性增强(antibody-dependent enhancement, ADE)。ADE 在登革热病毒[4]、呼吸道合胞病毒[5]、麻疹病毒[6]及严重急性呼吸道综合征冠状病毒[7]等感染过程中均有报道。

在 HIV 感染的疫苗研究和治疗领域中,ADE 效应引发了广泛的讨论。研究表明,HIV 感染过程中,部分抗体可能通过与病毒的相互作用,导致病毒感染增强[8]。因此深入研究 ADE 的发生特点和机制,对于优化疫苗设计和提高抗体治疗的安全性至关重要。本文对 HIV 中 ADE 效应的研究进行了探讨,从 ADE 作用机制、影响因素以及 ADE 对药物研发的启示 3 个方面深入阐述 ADE 在 HIV 感染中的作用及潜在风险,以期为疫苗研发提供新思路以及为其他病毒性疾病的研究提供参考。

## 1 HIV 中 ADE 的作用机制

目前认为 ADE 作用机制大体分为 3 类,分别为补体介导的 ADE 效应(complement-mediated antibody-dependent enhancement, C'-ADE)[9]、Fc 受体介导的 ADE 效应(Fc receptor-mediated ADE, FcR-ADE)[10]以及病毒构象改变介导的 ADE 效应[11](见图 1),甚至不排除其中包含互不关联的多种作用机制并存的可能。研究显示,在 HIV 的 ADE 效应中这 3 种机制均有涉及。




A:抗体的 Fc 段与 Fc 受体互相作用介导的 ADE 效应;B:补体介导的 ADE 效应包括补体级联系统活化介导的 ADE 效应(虚线左)以及 C1q 与 C1q 受体互相作用介导的 ADE 效应(虚线右);C:病毒构象改变介导的 ADE 效应中,抗体通过调节病毒蛋白或细胞受体构象,促进病毒融合

**图 1** HIV 发生机制示意图

**1.1 C'-ADE** C'-ADE 机制是报道最多的 HIV ADE 发生机制。在此机制中,经典补体途径第一组分的子组分 C1q 会与病毒抗体复合物结合,形成病毒抗体 C1q 复合物。一方面,该复合物借助 C1q 与受体的相互作用,促进病毒衣壳与细胞膜的融合;另一方面,复合物结合宿主细胞表面的 C1q 受体后,会激活细胞内信号级联反应。C1q 经 C2、C4 激活补体 C3,促使 C3 与受体结合,最终引发促炎细胞因子分泌、补体在组织中沉积,加重病情[12]。

HIV 的 C'-ADE 最早由 Robinson 等[13-14]在 1987 年提出,在检测血清 HIV 中和抗体滴度时,发现血清阳性样本中存在感染增强因子,具有增强病毒传染性的能力,并且该增强与补体相关。后续研究进一步明确,HIV-1 C'-ADE 依赖补体信号级联,核心是补体受体 2(complement receptor 2, CR2)和补体成分 C3 的相互作用,可促进蛋白质、RNA 合成及病毒颗粒释放[9,15]。另外,为验证 CR2 的作用,研究人员开展被动免疫实验:使用早期感染者的 IgG 处理类人免疫缺陷病毒(simian-human immunodeficiency virus,SHIV)感染的动物模型。通过终点直肠病毒滴

度检测发现,HIV/SHIV 感染早期产生的抗体会增强病毒侵染能力,降低引发病毒血症的病毒量;而补体热灭活或添加抗 CR2 单克隆抗体可消除这一增强效应[16]。这些证据表明 CR2 在 HIV-1 的 C'-ADE 中发挥重要作用。另外,有研究表明补体受体 1(complement receptor 1,CR1)与补体受体 3(complement receptor 3,CR3)也参与 C'-ADE 发生。Mouhoub 等[17]发现用交联的抗受体单克隆抗体或聚集的 C3b 与 CR1 结合,可增强在体外感染 HIV-1 的纯化 $CD4^+$ T 淋巴细胞培养物中病毒基因的转录,并促进了 p24 和 RT 活性的释放;同时,CR1 交联还能增强 HIV 感染者外周血 $CD4^+$ 淋巴细胞的病毒复制。Bajtay 等[18]则通过特异性抗体阻断 CR3(iC3b 受体,即 CD11b 配体结合位点对应的 CR3α 链),完全阻断了补体和中等浓度抗 HIV IgG 介导的 HIV-1 对树突状细胞的感染增强;用 EDTA 抑制补体活化同样能抑制感染增强,进一步证明了补体在病毒摄取和增殖性感染中的作用。这些研究表明,补体系统在 ADE 中的重要角色不容忽视。

此外,Prohászka 等[19]发现,病毒表面的 gp41 蛋白和抗 gp41 抗体可直接与 C1q 结合增强 HIV 感染,且该效应多在抗体浓度较高时出现。该研究结果揭示了另一条不涉及补体级联反应的 C'-ADE 发生途径。

**1.2 FcR-ADE** Fc 受体依赖性 ADE 是目前许多病毒中最常见的 ADE 发生机制,但在 HIV 感染中报道相对较少。该机制中,病毒-抗体复合物可以通过抗体的 Fc 部分与携带其受体 FcR 的细胞(如单核细胞、巨噬细胞)结合,促进病毒附着在细胞上[20-21]。

1988 年,Takeda 等[22]首次报道了在 HIV 感染增强中 FcR 的作用:高浓度抗体阳性血清具备病毒中和能力,而亚中和浓度时能显著提升表达 FcR 的人单核细胞系 U937 的 HIV 复制水平;在外周血巨噬细胞中也证实了 FcR 介导的感染性增强[10]。多项研究通过单克隆抗体阻断实验发现,FcγR Ⅰ、FcγR Ⅱ、FcγR Ⅲ均参与 HIV 的 ADE 效应,但其中 FcγR Ⅲ 的作用最为关键[10,23-24]。Forthal 等[25]基于Ⅲ期 HIV 疫苗临床试验,通过受试者基因分型发现:接种单体 gp120 疫苗的人群中,HIV 感染率升高与 *FcγR Ⅲ a* 等位基因存在显著相关性。这表明在疫苗诱导的抗体环境下,Fc-FcγR Ⅲa 相互作用促进病毒的感染。

HIV 感染中发生 FcR-ADE 可分为 2 种。① CD4 依赖型 FcR-ADE:需要 CD4 及 FcR 的共同参与。Takeda 等[23]发现 FcRI 单克隆抗体以及抗 CD4 的单克隆抗体均能阻断巨噬细胞中 HIV-1 感染的增强,印证了通过 FcR 的抗体依赖性增强 HIV-1 感染需要 CD4 与病毒糖蛋白的相互作用。Nottet 等[26]在 B 细胞中也证实了该结论;② CD4 非依赖型 FcR-ADE:不需要 CD4 受体,仅靠 FcR 即可完成,主要由 FcγR Ⅲ 介导。Trischmann 等[27]研究针对 HIV-1 的 gp120/gp41 序列产生的抗肽血清对初级人类巨噬细胞感染增强能力时,发现 HIV-1 型的促淋巴细胞菌株与增强抗体复合后,可以通过 FcγR Ⅲ 增强 HIV 对巨噬细胞的感染,预孵育抗 FcγR Ⅲ 抗体的 $F(ab)_2$ 片段可完全消除感染,而添加抗 CD4 的抗体没有影响,证实 HIV-1 可不依赖 CD4,仅通过 FcγR Ⅲ 触发 ADE。

**1.3 病毒构象改变介导的 ADE 效应** 除上述 2 种机制外,体外研究发现,识别 gp120 受体结合位点的单克隆抗体能以 CD4 依赖、但不依赖 FcR 和补体受体的方式增强 HIV 感染性[11,28-30]。Sullivan 等[11]研究发现抗体结合 gp120 的多个不重叠区域,可提升病毒进入细胞的效率,这一增强效应由 gp120 的 V1、V2、V3 可变环构象决定,这些环能遮蔽 HIV-1 的中和表位。此外,Guillon 等[28]的研究也支持了这一观点:抗体结合 gp120 的 CD4 结合位点、V3 环和 CD4 诱导表位,能促进含 HIV-1 包膜糖蛋白的病毒进入细胞;且激活抗体存在时,HIV-1 感染可被 CCR5 配体 MIP-1β 抑制,说明该过程依赖靶细胞的 CCR5 共受体。Koma 等[31]的研究表明,gp120 V3 环顶端的 *G310R* 突变会消除病毒在人细胞中的复制能力,阻碍 gp120 与 CD4 结合;另外,根据分子动力学模拟和使用外源表达 CCR5 的感染性测定,G310R 取代位点以 CCR5 类型依赖的方式影响 gp120 与 CCR5 的相互作用。因此,HIV-1 进入的抗体增强作用既不涉及 Fc 受体结合也不涉及包膜糖蛋白交联,而是由 gp120 与 CCR5 相互作用调节,并且可能通过与受体激活病毒进入途径基本相似的过程进行。值得注意的是,该机制研究报道较少,且多集中于体外系统观察,缺乏灵长类动物感染模型或高危人群队列研究的相关性临床证据。

综上所述,HIV 的 ADE 机制涵盖补体介导、Fc 受体介导以及病毒构象改变介导 3 类,C'-ADE 是报道最多的 HIV ADE 发生机制;FcR-ADE 则分为 CD4 依赖型与 CD4 非依赖型;而病毒构象改变介导的

ADE 以抗体介导 gp120 构象改变,并与受体相互作用为核心机制(3 种机制的比较见表 1)。除上述 3 种 ADE 机制外,须进一步研究是否还存在其他途径介导 ADE,以明确其作用原理。

**表 1** HIV 介导 ADE 的 3 种机制比较

| 特征 | Fc 受体介导途径 | 补体介导途径 | 受体激活病毒进入途径 |
|---|---|---|---|
| 核心特点 | 病毒-抗体复合物的 Fc 段与免疫细胞表面的 Fcγ 受体结合,通过内吞进入细胞 | 病毒-抗体复合物激活补体系统,然后通过补体受体或 C1q 受体进入细胞 | 抗体不介导内吞,而是直接调节病毒蛋白或细胞受体,促进病毒融合 |
| 关键参与分子/受体 | FcγRⅠ、Ⅱ和Ⅲ;CD4(CD4 依赖型路径) | C1q、C3、CR1、CR2、CR3;病毒表面 gp41 蛋白、抗 gp41 抗体 | gp120 的 V1/V2、V3 可变环;CD4、CCR5 共受体 |
| 靶细胞类型 | 单核细胞、巨噬细胞、B 细胞、表达 FcR 的细胞系(如 U937) | $CD4^+$ T 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞等(通过补体受体介导结合) | 表达 CD4、CCR5 的靶细胞 |
| 研究报道 | 是许多病毒最常见的 ADE 机制,但在 HIV 中研究报道相对较少 | 为 HIV ADE 的主要发生机制之一,报道频率最高 | 研究报道极少,且多集中于体外系统,缺乏灵长类感染模型及高危人群队列的临床相关性证据 |

## 2 HIV 中 ADE 的影响因素

ADE 的发生受多种因素影响,其中病毒受体、抗体表位特异性、FcR 类型以及补体受体类型在 HIV 感染的 ADE 中发挥不同的作用。

**2.1 病毒受体** CD4 是 HIV-1、HIV-2 和灵长类免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus,SIV)的主要细胞受体抗原,决定病毒对 T 细胞和巨噬细胞的嗜性。近年来,HIV 与 CD4 的结合已受到广泛研究,二者结合会触发 gp120 构象改变,使 gp120 从跨膜糖蛋白 gp41 上完全解离,同时暴露 gp41 的促融合隐蔽表位,最终介导病毒与细胞膜的融合[32]。

研究显示,C'-ADE 的发生可能依赖于 CD4。借助细胞病变效应、间接免疫荧光及逆转录酶释放等检测方法,发现抗 CD4 单克隆抗体 OKT4a 可有效阻断 HIV 感染过程中 C'-ADE[9,33]。在 HIV 感染过程中,补体-CR 的相互作用有助于将病毒集中在细胞膜附近,增加病毒糖蛋白结合 CD4 和辅助受体的可能性[34]。但与 C'-ADE 不同,在 FcR-ADE 感染中对 CD4 结合的依赖性尚未明确。以抗 CD4 抗体或可溶性 CD4 预处理人单核细胞、巨噬细胞系的实验显示,ADE 的发生需要 CD4 参与[23,26,35]。然而,其他研究发现,尽管 CD4 被阻断,FcR-ADE 仍发生[10,27]。因此,CD4 对 ADE 所产生的影响尚须开展更为深入且系统的研究予以阐明。

**2.2 抗体表位特异性** HIV-1 颗粒由 3 个基本部分组成:病毒外膜、核壳体和基因组。外膜表面的突起由表面糖蛋白 gp120 和跨膜糖蛋白 gp41 组成[36],HIV 的 2 种糖蛋白均参与 ADE 的发生。

在 C'-ADE 中,与增强抗体发生作用的相关结合表位是 gp41。Robinson 等[37]研究发现,gp41 跨膜糖蛋白的 2 个不同结构域在 C'-ADE 中发挥重要作用:第 1 个结构域是氨基酸 579 ~ 613(aa579 ~ 613),在体外实验体系内,引入 aa579 ~ 613 多肽,能够高效抑制抗 gp41 人源单克隆抗体(huMabs)及人源多克隆抗 HIV 血清所诱导的 HIV-1 感染补体介导的 ADE 效应。第 2 个结构域是氨基酸 644 ~ 663(aa644 ~ 663),该肽弱阻断由 huMAbs 和 HIV 免疫球蛋白部分介导的 ADE 效应,但不阻断由患者血清介导的 ADE 效应。针对这 2 个结构域的 huMAbs 在体外可协同作用,增强 HIV-1 感染,在 HIV-1 疫苗研发和感染免疫发病机制中具有重要价值。

与 C'-ADE 不同的是,在 Fc 受体介导的 ADE 效应中,大多数研究表明与增强抗体作用的结合表位为 gp120。Lee 等[38]实验表明,抗 gp120 的单抗可以显著增强单核细胞 FcR 介导的感染,其结合位点为 gp120 的 C-末端保守序列(aa272 ~ 509)。另外,Tóth 等[39]将增强血清与病毒包膜抗原(gp41 和 gp120)共孵育后,加入 HIV-1 和人类胎盘合体滋养细胞,结果显示 gp120 可完全阻断 HIV-1 感染的 FcR-ADE,而 gp41 无阻断作用。此外,有学者认为增强作用的强弱很大程度上依赖于病毒株的抗原结构,Trischmann 等[27]利用针对 HIV-1 gp120/gp41 序列的抗肽血清检测其增强感染的能力,其研究结果表明,抗 gp120 的 5 个可变区(V1 ~ V5)和 gp120 及 gp41 保守部分的血清促进了同源病毒 HIV-1 SF2mc 对初级人体巨噬细胞的感染,但异源病毒 HTLV-ⅢB 的感染仅由保守区域(主要为 V4 和 V5)的抗血清介导。

基于上述研究可知,HIV 包膜糖蛋白不同结构域通过差异化作用路径分别介导 ADE 效应,这为疫苗设计中抗原表位的优化策略提供了重要理论依据。

**2.3 FcR 类型** FcR 是免疫系统识别、结合抗体 Fc 端的细胞表面受体,主要表达于先天免疫细胞,通过与抗体 Fc 段作用介导免疫反应[40-41]。根据 Fc 受体所结合的免疫球蛋白(Ig)种类不同,可以将其分为 5 类:IgG Fc 受体(FcγR)、IgE Fc 受体(FcεR)、IgA Fc 受体(FcαR)、IgM Fc 受体(FcμR)和 IgD Fc 受体(FcδR)[42]。其中,FcγR 与 FcαR 已被证明介导 HIV 感染中 ADE 的发生。

FcγR 是目前报道最多的介导 HIV 发生 ADE 的 FcR 类型。Tóth 等[39]通过添加抗-FcγRⅠ、抗-FcγRⅡ和抗-FcγRⅢ抗体,探究介导感染增强的受体。结果显示:抗 FcγRⅢ处理可抑制 65% 的 ADE,但提高浓度无法实现 100% 抑制;抗 FcγRⅠ和抗 FcγRⅡ抗体无法阻断感染增强。然而,也有研究表明,在 CD4 受体存在的情况下,FcγRⅠ和 FcγRⅡ对于在单核细胞-巨噬细胞上增强 HIV 感染是必要的[20,24,43]。

此外,FcαR 也已被证明通过 FcR 介导 U937 细胞中 HIV 的 ADE。Kozlowski 等[44]从 20 例 HIV 感染者血清纯化 IgA 和 IgG 检测发现,多数感染者血清的 IgA(14/20)有感染增强活性,且可被 FcαR 特异性单抗抑制。但是由于机体内 IgG 抗体的浓度水平显著高于 IgA,IgA 介导的感染增强对 HIV 传播的促进作用有限;然而在黏膜部位,IgG 浆细胞较少,产生的 IgA HIV 增强抗体可能促进感染发病,并干扰针对黏膜表面诱导 HIV IgA 抗体的疫苗研发。

**2.4 补体受体类型** 目前公认的补体受体包括 4 种主要结构类别的跨膜蛋白:补体调控蛋白/短同源重复序列结构域模块化单通跨膜受体(CR1、CR2)、β2 整合素(CR3、CR4)、免疫球蛋白家族补体受体(CRIg)以及 G 蛋白偶联受体(C5aR1、C5aR2、C3aR)[45]。补体受体在不同细胞的表达模式与区室化决定了其白细胞募集迁移、吞噬及炎症等功能[46]。

目前与 HIV 补体介导的 ADE 效应相关的补体包括 CR1、CR2、CR3 和 C1qR[9,17-19],其中通过 CR2 补体介导的 ADE 效应最常被报道。Robinson 等[15]通过流式细胞术分析发现:MT-2 细胞高表达 CD4 和 CR2,而不表现补体介导 ADE 效应的 $CD4^+$ 细胞系缺乏高水平补体受体;此外,通过间接免疫荧光检测到 HIV-1 抗原合成增加,溶液杂交方案检测到 RNA 积累、逆转录酶释放和子代病毒产生,这些体外实验指示了 HIV-1 感染参数变化,表明了 CR2 介导的补体介导的 ADE 效应通过激活旁路途径提高病毒的转录效率,从而增强 HIV-1 的产生。

可见,补体受体在 ADE 中发挥极其重要的作用,通过深入探讨补体系统与 ADE 之间的关系,不仅有助于揭示病毒感染的基本生物学,还可能为疫苗设计和治疗策略的开发提供新的思路。

总之,HIV 中 ADE 的发生受病毒受体、抗体表位特异性、FcR 类型及补体受体类型多重因素影响,病毒受体 CD4 对补体介导的 ADE 效应的依赖较明确,而对 Fc 受体介导的 ADE 效应的影响尚存争议;抗体表位特异性上,gp41 主导补体介导的 ADE 效应,gp120 主导 Fc 受体介导的 ADE 效应,FcγR 是介导 HIV ADE 的主要 FcR 类型,CR2 则是补体介导的 ADE 效应的核心补体受体。这些因素通过复杂协同作用调控 ADE 进程,既为 HIV 感染机制研究提供了关键切入点,也为疫苗研发中抗原表位优化、补体及受体靶向策略的制定奠定了理论基础。

## 3 ADE 对 HIV 药物设计的启示

在 HIV 疫苗及抗体药物的临床应用中,ADE 可能诱发非预期的免疫风险,这种反向生物学效应显著增加了疫苗和抗体药物开发的挑战性。因此,在药物研发阶段须建立系统的 ADE 风险评估体系,通过优化抗原设计、优化抗原递送系统及改造 Fc 片段等策略,实现疗效与安全性的平衡。

对于 HIV 疫苗设计,一方面应避免针对病毒 V3 环或 gp41 MPER 区等 ADE 高风险表位的抗体诱导;另一方面,聚焦病毒保守关键区域,定向设计免疫原,重点诱导针对 N332 聚糖位点等保守靶点的广谱中和抗体[47]。例如:可借鉴嵌合蛋白设计思路,依托计算优化整合自然序列片段,提升对病毒多样性的覆盖能力,同时结合对 V3 环的定向改造,改变病毒嗜性,在强化中和效力的同时,规避因 V3 环构象变化引发的受体激活型 ADE,实现对 ADE 风险的源头防控[48-49]。

还可以围绕补体受体与免疫应答的调控逻辑,优化递送载体与技术。应优先选用纳米颗粒疫苗、Ad26/Ad35 腺病毒载体等,这类载体不仅能稳定诱导体液与细胞免疫,还可以引导免疫系统生成以中和作用为主的抗体,减少补体异常激活引发的补体介导 ADE 效应风险,进而从免疫激活环节阻断补体介导的 ADE 进程[50-53]。

可以根据 FcR 类型与补体受体的介导机制，在抗体药物研发中，对抗体 Fc 段及铰链区进行靶向改造。① 通过基因工程手段，在 Fc 区域引入 *LALA*、*PGLALA* 等点突变，降低抗体与 FcγR 的结合能力，切断 FcR 介导的 ADE 通路[54-55]；同时采用去岩藻糖修饰，增强抗体对 FcγRⅢa 的结合亲和力，强化抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC），以保护性细胞毒性替代致病性感染增强[56]；② 将 IgG3 或骆驼抗体的柔性铰链区整合到抗体中，优化 Fc 段与效应分子、受体的结合模式，在提高中和效力的同时增强 ADCC，精准规避 FcR 介导的 ADE 潜在风险[57-58]。此外，针对补体受体介导的 ADE，还可探索对抗体结构的改造优化，削弱其与补体成分的异常结合，进一步降低补体介导 ADE 的风险。

因此，HIV 药物研发中，应对 ADE 风险的核心在于综合运用多方面策略，在疫苗设计、递送系统选择和抗体工程等环节中，对抗体的类型、免疫原和结构进行筛选与优化，既从源头规避诱发 ADE 的抗体产生，又通过技术优化强化保护性免疫、削弱致病性效应，从而确保抗病毒药物和疫苗安全、高效，最终实现对病毒感染的有效控制。这一过程不仅涉及对病毒特性的深入理解，也需要对免疫反应机制进行精确调控。

综上所述，ADE 作为 HIV 感染中的一个重要免疫现象，对其机制的深入探讨不仅有助于理解 HIV 的免疫逃逸策略，也为疫苗研发提供了新的思路和方向。后续研究应重点围绕解析 HIV 中 ADE 的发生机制及其内在规律展开，如深入探究其他 FcR 亚型、补体受体与 ADE 的关联性以及更多与增强抗体发生作用的相关结合表位等。在此基础上，构建以结构生物学为核心的疫苗设计体系，并通过糖工程、蛋白质工程以及优化药物递送系统等手段，在疫苗设计中有效规避 ADE 的风险，实现疫苗保护效力与安全性的双重优化，推动 HIV 疫苗研发从理论探索向实际应用转化，以实现对 HIV 感染的更佳控制和治疗。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] WHO. HIV-Global-World Health Organization (WHO) [R]. 2023.

[2] UNAIDS/WHO estimates. HIV statistics, globally and byWHO region[EB/OL]. (2025). https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics.

[3] WHO. HIV and AIDS[EB/OL]. (2024). https://www.who.int/westernpacific/health-topics/hiv-aids#tab=tab_1.

[4] WANG R, KIM B, MISHRA H, *et al*. Advancing dengue vaccine development: Challenges, innovations, and the path toward global protection[J]. *Pediatr Investig*, 2025, 9(3): 304-310.

[5] LUO T, ZHAO X, LU Y, *et al*. Sub-neutralizing levels of antibodies against RSV F protein enhance RSV infection via Fc-FcγR interactions[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1594937.

[6] BIGAY J, LE GRAND R, MARTINON F, *et al*. Vaccine-associated enhanced disease in humans and animal models: Lessons and challenges for vaccine development[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 932408.

[7] KARTHIK K, SENTHILKUMAR TMA, UDHAYAVEL S, *et al*. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(12): 3055-3060.

[8] SURIYA S, WANITCHAKORN S. Prevalence and risk factors of adverse drug events with dolutegravir-based regimens among Thai people living with HIV: a retrospective cohort study[J]. *AIDS Res Ther*, 2025, 22(1): 119.

[9] ROBINSON WE, MONTEFIORI DC, MITCHELL WM. Complement-mediated antibody-dependent enhancement of HIV-1 infection requires CD4 and complement receptors[J]. *Virology*, 1990, 175(2): 600-604.

[10] HOMSY J, MEYER M, TATENO M, *et al*. The Fc and not CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells[J]. *Science*, 1989, 244(4910): 1357-1360.

[11] SULLIVAN N, SUN Y, BINLEY J, *et al*. Determinants of human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein activation by soluble CD4 and monoclonal antibodies[J]. *J Virol*, 1998, 72(8): 6332-6338.

[12] THOMAS S, SMATTI MK, OUHTIT A, *et al*. Antibody-Dependent Enhancement (ADE) and the role of complement system in disease pathogenesis[J]. *Mol Immunol*, 2022, 152: 172-182.

[13] ROBINSON WE, MONTEFIORI DC, MITCHELL WM. A Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection-enhancing factor in seropositive sera[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987, 149(2): 693-699.

[14] ROBINSON WE, MONTEFIORI D, MITCHELL W. Antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection[J]. *Lancet*, 1988, 331(8589): 790-794.

[15] ROBINSON WE, MONTEFIORI DC, GILLESPIE DH, *et al*. Complement-mediated, antibody-dependent enhancement of HIV-1 infection *in vitro* is characterized by increased protein and RNA syntheses and infectious virus release[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1989, 2(1): 33-42.

[16] MARASINI B, VYAS HK, LAKHASHE SK, *et al*. Mucosal AIDS virus transmission is enhanced by antiviral IgG isolated early in infection[J]. *Aids*, 2021, 35(15): 2423-2432.

[17] MOUHOUB A, DELIBRIAS CC, FISCHER E, *et al*. Ligation of CR1 (C3b receptor, CD35) on $CD4^+$ T lymphocytes enhances viral replication in HIV-infected cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 1996, 106(2): 297-303.

[18] BAJTAY Z, SPETH C, ERDEI A, *et al*. Cutting edge: productive HIV-1 infection of dendritic cells via complement receptor type 3 (CR3, CD11b/CD18)[J]. *J Immunol*, 2004, 173(8): 4775-4778.

[19] PROHÁSZKA Z, NEMES J, HIDVÉGI T, *et al*. Two parallel routes of the complement-mediated antibody-dependent enhancement of HIV-1 infection[J]. *Aids*, 1997, 11(8): 949-958.

[20] TAKEDA A, ENNIS FA. FcR-mediated enhancement of HIV-1 infection by antibody[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1990, 6(8): 999-1004.

[21] WAN Y, SHANG J, SUN S, *et al*. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry[J]. *J Virol*, 2020, 94(5): e02015-e02019.

[22] TAKEDA A, TUAZON CU, ENNIS FA. Antibody-enhanced infection by HIV-1 via fc receptor-mediated entry[J]. *Science*, 1988, 242(4878): 580-583.

[23] TAKEDA A, SWEET RW, ENNIS FA. Two receptors are required for antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection: CD4 and Fc gamma R[J]. *J Virol*, 1990, 64(11): 5605-5610.

[24] LAURENCE J, SAUNDERS A, EARLY E, *et al*. Human immu-

nodeficiency virus infection of monocytes: relationship to Fc-gamma receptors and antibody-dependent viral enhancement[J]. *Immunology*, 1990, 70(3): 338 – 343.
[25] FORTHAL DN, GABRIEL EE, WANG A, *et al*. Association of Fcγ receptor IIIa genotype with the rate of HIV infection after gp120 vaccination[J]. *Blood*, 2012, 120(14): 2836 – 2842.
[26] NOTTET HS, JANSE I, DE VOS NM, *et al*. Antibody mediated enhancement of HIV-1 infection of an EBV transformed B cell line is CD4 dependent[J]. *Eur J Clin Invest*, 1992, 22(10): 670 – 675.
[27] TRISCHMANN H, DAVIS D, LACHMANN PJ. Lymphocytotropic strains of HIV type 1 when complexed with enhancing antibodies can infect macrophages via FcγRIII, independently of CD4[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1995, 11(3): 343 – 352.
[28] GUILLON C, SCHUTTEN M, BOERS PH, *et al*. Antibody-mediated enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infectivity is determined by the structure of gp120 and depends on modulation of the gp120-CCR5 interaction[J]. *J Virol*, 2002, 76(6): 2827 – 2834.
[29] SULLIVAN N, SUN Y, LI J, *et al*. Replicative function and neutralization sensitivity of envelope glycoproteins from primary and T-cell line-passaged human immunodeficiency virus type 1 isolates[J]. *J Virol*, 1995, 69(7): 4413 – 4422.
[30] SCHUTTEN M, OSTERHAUS AD, ANDEWEG AC, *et al*. Modulation of primary human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein-mediated entry by human antibodies[J]. *J Gen Virol*, 1997, 78(5): 999 – 1006.
[31] KOMA T, YOKOYAMA M, KOTANI O, *et al*. Species-Specific Valid Ternary Interactions of HIV-1 Env-gp120, CD4, and CCR5 as Revealed by an Adaptive Single-Amino Acid Substitution at the V3 Loop Tip[J]. *J Virol*, 2021, 95(13): e0217720.
[32] XUE T, LIU T, TANG Y, *et al*. DLCO in HIV patients and their association with CD4 and VL[J]. *HIV AIDS (Auckl)*, 2025, 17: 277 – 285.
[33] TREMBLAY M, MELOCHE S, SEKALY RP, *et al*. Complement receptor 2 mediates enhancement of human immunodeficiency virus 1 infection in Epstein-Barr virus-carrying B cells[J]. *J Exp Med*, 1990, 171(5): 1791 – 1796.
[34] ROBINSON WE. Mechanism for complement-mediated, antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection in MT2 cells is enhanced entry through CD4, CD21, and CXCR4 chemokine receptors[J]. *Viral Immunol*, 2006, 19(3): 434 – 447.
[35] PERNO CF, BASELER MW, BRODER S, *et al*. Infection of monocytes by human immunodeficiency virus type 1 blocked by inhibitors of CD4-gp120 binding, even in the presence of enhancing antibodies[J]. *J Exp Med*, 1990, 171(4): 1043 – 1056.
[36] APPIAH-KUBI J, YUZHE Y, KUWATA T, *et al*. Assembly of CCR5 with gp120 inhibits the HIV infectivity specifically in T cells[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 26413.
[37] ROBINSON WE, GORNY MK, XU JY, *et al*. Two immunodominant domains of gp41 bind antibodies which enhance human immunodeficiency virus type 1 infection *in vitro*[J]. *J Virol*, 1991, 65(8): 4169 – 4176.
[38] LEE CN, ROBINSON J, CHENG YL, *et al*. Influence of deletions in N or C terminus of HIV-1 glycoprotein 120 on binding of infectivity-enhancing antibody[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1994, 10(9): 1065 – 1069.
[39] TÓTH FD, MOSBORG-PETERSEN P, KISS J, *et al*. Antibody-dependent enhancement of HIV-1 infection in human term syncytiotrophoblast cells cultured *in vitro*[J]. *Clin Exp Immunol*, 1994, 96(3): 389 – 394.
[40] LI S, MEN Y, WANG Z, *et al*. Amplifying antigen-induced cellular responses with proximity labelling[J]. *Nature*, 2025, 647(8089): 506 – 516.
[41] NARANJO-GOMEZ M, PELEGRIN M. Fc-mediated immunological mechanisms in HIV infection: a better understanding for improved therapeutic approaches[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2025, 20(5): 423 – 431.
[42] ORTIZ-ALEGRÍA LB, XICOTÉNCATL-GARCÍA L, CAÑEDO-SOLARES I, *et al*. The FcRn from gene to protein and function: comparison between species[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1608426.
[43] MATSUDA S, GIDLUND M, CHIODI F, *et al*. Enhancement of human immunodeficiency virus (HIV) replication in human monocytes by low titres of anti-HIV antibodies *in vitro*[J]. *Scand J Immunol*, 1989, 30(4): 425 – 434.
[44] KOZLOWSKI PA, BLACK KP, SHEN L, *et al*. High prevalence of serum IgA HIV-1 infection-enhancing antibodies in HIV-infected persons. Masking by IgG[J]. *J Immunol*, 1995, 154(11): 6163 – 6173.
[45] AJONA D, DEBERSAQUES J, PIO R. Insights and perspectives into the discovery of complement-related biomarkers in cancer[J]. *Curr Opin Immunol*, 2025, 96: 102633.
[46] SANTOS-LÓPEZ J, DE LA PAZ K, FERNÁNDEZ FJ, *et al*. Structural biology of complement receptors[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1239146.
[47] JEFFY J, PARTHASARATHY D, AHMED S, *et al*. Alternative substitutions of N332 in HIV-1(AD8) gp120 differentially affect envelope glycoprotein function and viral sensitivity to broadly neutralizing antibodies targeting the V3-glycan[J]. *mBio*, 2024, 15(4): e0268623.
[48] FISCHER W, PERKINS S, THEILER J, *et al*. Polyvalent vaccines for optimal coverage of potential T-cell epitopes in global HIV-1 variants[J]. *Nat Med*, 2007, 13(1): 100 – 106.
[49] YANG ZY, CHAKRABARTI BK, XU L, *et al*. Selective modification of variable loops alters tropism and enhances immunogenicity of human immunodeficiency virus type 1 envelope[J]. *J Virol*, 2004, 78(8): 4029 – 4036.
[50] BADEN LR, KARITA E, MUTUA G, *et al*. Assessment of the safety and immunogenicity of 2 novel vaccine platforms for HIV-1 prevention: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(5): 313 – 322.
[51] BADEN LR, WALSH SR, SEAMAN MS, *et al*. First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 env vaccine (IPCAVD 001)[J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(2): 240 – 247.
[52] BAROUCH DH, LIU J, PETER L, *et al*. Characterization of humoral and cellular immune responses elicited by a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine in healthy adults (IPCAVD 001)[J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(2): 248 – 256.
[53] CHEN JL, FRIES CN, BERENDAM SJ, *et al*. Self-assembling peptide nanofiber HIV vaccine elicits robust vaccine-induced antibody functions and modulates Fc glycosylation[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(38): eabq0273.
[54] DAMELANG T, BRINKHAUS M, VAN OSCH TLJ, *et al*. Impact of structural modifications of IgG antibodies on effector functions[J]. *Front Immunol*, 2024, 14: 1304365.
[55] SCHRIEK AI, FALCK D, WUHRER M, *et al*. Functional comparison of Fc-engineering strategies to improve anti-HIV-1 antibody effector functions[J]. *Antiviral Res*, 2024, 231: 106015.
[56] WILHELM O, JORDAN C, KEK H, *et al*. Afucosylated broadly neutralizing antibodies targeting the HIV envelope elicit enhanced NK-cell-mediated cytotoxicity against HIV-infected $CD4^+$ T-cell and macrophage targets[J]. *J Leukoc Biol*, 2025, 117(5): qiaf033.
[57] D'EALL C, PON RA, ROSSOTTI MA, *et al*. Modulating antibody-dependent cellular cytotoxicity of epidermal growth factor receptor-specific heavy-chain antibodies through hinge engineering[J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(6): 526 – 537.
[58] FOSS S, JONSSON A, BOTTERMANN M, *et al*. Potent TRIM21 and complement-dependent intracellular antiviral immunity requires the IgG3 hinge[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(70): eabj1640.

编辑:刘卓越/接受日期:2026 – 03 – 21