

## HIV-1 侵入抑制剂的研究进展

王程程<sup>1</sup>, 郭艳先<sup>1</sup>, 董乃维<sup>2\*</sup>

1. 哈尔滨医科大学 药学院, 哈尔滨 150081

2. 哈尔滨医科大学 药学院 药物化学与天然药物化学教研室, 哈尔滨 150081

**摘要:** 人类免疫缺陷病毒 (HIV)-1 侵入抑制剂能抑制 HIV 进入靶细胞, 在最初环节抑制病毒的传播。具有高活性、较好药物代谢性质的肽及肽类似物不断被发现, 并成为抗 HIV 药物研究的热点。根据 HIV-1 进入靶细胞的 3 个步骤可将侵入抑制剂分为黏附抑制剂、辅助受体结合抑制剂和融合抑制剂, 并对其研发策略和研究进展进行综述。

**关键词:** 人类免疫缺陷病毒; 侵入抑制剂; 融合抑制剂; 活性肽; 肽类似物

**中图分类号:** R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)07-0903-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.032

## Research progress on HIV-1 entry inhibitors

WANG Cheng-cheng<sup>1</sup>, GUO Yan-xian<sup>1</sup>, DONG Nai-wei<sup>2</sup>

1. College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

2. Department of Pharmaceutical Chemistry and Natural Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

**Abstract:** Human immunodeficiency virus (HIV)-1 entry inhibitors can inhibit HIV entering the target cells, and restrain the spreading of virus at the first part. Peptide and peptide analogue with high activity, good metabolic characteristics continue to be discovered, and they become the research hot spot of anti-HIV drugs. According to three steps of HIV-1 into the target cells, HIV-1 entry inhibitors are divided into adhesion antagonists, auxiliary receptor inhibitors, and fusion inhibitors. Research strategies and recent insights of those peptides as well as their analogs are summarized.

**Key words:** human immunodeficiency virus; entry inhibitors; fusion inhibitors; peptide; peptide analogue

抗人类免疫缺陷病毒 (HIV) 药物主要分为侵入抑制剂、核苷类逆转录酶抑制剂、非核苷类逆转录酶抑制剂、整合酶抑制剂和蛋白酶抑制剂。其中唯一被 FDA 批准上市的多肽类 HIV 侵入抑制剂是恩夫韦地。HIV-1 侵入抑制剂的能抑制 HIV 进入靶细胞, 从而在最初环节抑制病毒传播, 在相应研究领域, 具有高活性、较好药物代谢性质的肽及肽类似物不断被发现, 并成为抗 HIV 药物研究的热点。

HIV-1 与靶细胞的融合由包膜糖蛋白 Env 介导<sup>[1]</sup>。Env 由表面亚基 Gp120 和跨膜亚基 Gp41 以非共价键的方式结合形成。在感染过程中, Gp120 先后与靶细胞膜表面受体 CD4、辅助受体结合, 在这一过程中暴露出 Gp41, Gp41 的构型改变, 形成 6 股  $\alpha$

螺旋束核心结构 (6HB)<sup>[2]</sup>, 促使病毒包膜与靶细胞膜接触并融合, 病毒将胞膜内的物质注入到靶细胞内<sup>[3]</sup>, 完成进入靶细胞的感染过程。抑制上述病毒入侵靶细胞的任何环节都能抑制 HIV-1 的感染, 达到预防及治疗目的。根据 HIV-1 进入靶细胞的 3 个步骤可将侵入抑制剂的分为黏附抑制剂、辅助受体结合抑制剂和融合抑制剂。随着研究的深入, HIV 侵入过程所涉靶点的结构与功能得到进一步阐明, 为基于结构的药物设计提供了重要理论基础。本文对靶向侵入过程不同环节的抗 HIV-1 活性肽及肽类似物的研究进展进行综述。

### 1 黏附抑制剂

病毒侵入靶细胞首先会通过 Gp120 与受体 CD4

收稿日期: 2015-04-29

基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12521200); 哈尔滨医科大学药学院大学生创新基金项目

作者简介: 王程程, 女, 在读本科生。E-mail: eileensxu@163.com

\*通信作者 董乃维, 男, 讲师。Tel: (0451)86685745 E-mail: naiweidong@sina.com

结合而黏附在靶细胞膜上。干扰 Gp120 与 CD4 的结合就能阻止病毒黏附而达到抑制 HIV 进入的目的。

### 1.1 肽三唑 HNG156 及其衍生物

研究证实肽三唑 HNG156 (RINNIXWSEAMM-CONH<sub>2</sub>) 能诱发 Gp120 脱落, 衍生的肽三唑硫醇 KR13 (RINNIXWSEAMβAQβAC-CONH<sub>2</sub>) 也能特异性地结合 Gp120, 使 Gp120 和细胞受体的结合被阻断, 从而有效地抑制 HIV-1 的感染。经 HNG156 和 KR13 作用后产生的病毒改变了形态, 没有 Gp120, 但保留 Gp41。KR13 能影响基于包膜糖蛋白三聚体的融合过程, 同时, 由于缺乏 CD4 和辅助受体的参与, KR13 能不可逆地抑制病毒侵入过程<sup>[4]</sup>。

### 1.2 α-防御素

除了 Gp120, 靶细胞的 CD4 也可作为靶点, 但这类抑制剂可在体内通过清除 CD4 细胞而造成机体的免疫抑制, 临床应用受到限制。在对先天免疫的研究中发现, HIV-1 感染的潜伏期, 人体内源性的 α-防御素在 CD<sup>8+</sup> T 细胞免疫过程中有参与<sup>[5]</sup>。α-防御素被发现能在两个水平上发挥抗 HIV 活性<sup>[6]</sup>, 无外周血清存在时能使病毒失活, 有外周血清存在时能作用于 CD4 细胞以抑制 HIV-1 的复制。α-防御素对细胞表面受体 CD4、Gp120 有亲和作用, 使 CD<sup>4+</sup> T 细胞量显著降低<sup>[7]</sup>。此外, α-防御素-1 还能通过影响 CD<sup>4+</sup> T 细胞的 PKC 信号传导来抗 HIV-1 感染<sup>[8]</sup>。

## 2 辅助受体结合抑制剂

### 2.1 CX4-M1 及其衍生物

趋化因子受体 CCR5、CXCR4 分别是 HIVR5、HIVX4 病株的主要辅助受体。近期发现, CXCR4 模拟肽 CX4-M1 能选择性结合 CXCR4 亲嗜性 HIV-1 毒株的 Gp120, 进而能抑制这类病毒株的感染, CX4-M1 衍生的 CX4-Mc 也有相同作用<sup>[9]</sup>。CX4-M1、CX4-Mc 表征了 CXCR4 的 3 个胞外 Loop 区, 和 CXCR4 一样, 它们均能被 CXCR4 的抗体识别, 还能结合 CXCR4 的配体 SDF-1 并阻断其信号转导。

### 2.2 多肽 T

Gp120 表面含 5 个可变区 (V1~V5) 和 5 个稳定区 (C1~C5)<sup>[10]</sup>, 多肽 T 是来源于 Gp120 的 V2 区 8 肽, 能选择性地作用于 CCR5 受体以抑制 HIV-1R5、X4/R5 双嗜性毒株的侵入<sup>[11-12]</sup>。实验结果表明, 多肽 T 对单核-巨噬细胞中 HIV-1R5 毒株复制的抑制率超过 90%, 此外还能防止 HIV 对中枢系统的感染和由此导致的神经元损伤<sup>[11]</sup>。

## 3 融合抑制剂

Gp41 蛋白可分为膜外区、跨膜区、胞质区 3 部分。膜外区直接参与融合, 含 3 个重要功能片段: 一个是 N 端的融合肽 FP, 另外两个均为 4,3 七残基疏水重复序列, 即 N 末端重复序列 (NHR) 和 C 末端重复序列 (CHR)。NHR 和 CHR 间是含两个 Cys 的环状结构。X 射线分析表明, NHR 和 CHR 能以反向平行方式聚集而形成 Gp41 介导膜融合的 6-HB<sup>[13]</sup>。6-HB 的 NHR 三聚体表面存在一疏水性口袋区, 能与 CHR 区的 3 个保守疏水残基相互作用以维持 6-HB 的稳定性<sup>[14]</sup>。与存在变异性的 Gp120 相比, Gp41 序列的保守性很强, 以 Gp41 作为靶点有其优越性和合理性。

### 3.1 C 肽类融合抑制剂

C 肽衍生于 Gp41 的 C 端, 能同 Gp41 的 N 螺旋结合而阻止正常三聚体发夹结构的形成。由于 NHR 区域的基序高度保守, C 肽类抑制剂具有极好的研发前景。20 世纪 90 年代初, 杜克大学和麻省理工学院的研究小组分别报道了恩夫韦地和 C34, 前者被开发上市。C 肽类融合抑制剂见表 1。

表 1 C 肽类融合抑制剂

Table 1 C-peptide fusion inhibitors

名称	序列
C34	WMEWDREINNYTSLIHSLEESQNQQEKNEQELL
P26	NNYTSLIHSLEESQNQQEKNEQELL
P27	INNYTSLIHSLEESQNQQEKNEQELL
T-20	YTSLIHSLEESQNQQEKNEQELLELDKQWASLWNWF
T-1249	WQWEQKITALLEQAQIQQEKNEYELQKLDKQWASLWEWF
T-651	MTWMEWDREINNYTSLIHSLEESQNQQEKNEQELL
T-2635	TTWEAWDRAIAEYAARIEALIRAAQEQEKNEAALREL
T-1144	TTWEAWDRAIAEYAARIEALLRALQEQEKNEAALREL

**3.1.1 小分子-多肽缀合物** C34 由于水溶性低, 未被开发成抗艾滋病药物, 但在测试活性和研究机制方面发挥重要作用<sup>[15]</sup>。Wang 等<sup>[16]</sup>将作用于 NHR 三聚体表面的疏水口袋的 NB-2 衍生物 Noc[2-氧乙酸基-4-(2, 5-二甲基吡咯基)-苯甲酸]或 Npc[1-(4-羧基-3-羟苯基)-2,5-二甲基吡咯-3-羧酸]与衍生于 C34 的多肽 P26 缀合, 缀合物中的小分子和多肽部分由于作用于不同部位而具有协同效应, 使缀合物的融合抑制活性达到低纳摩尔水平, 且对恩夫韦地的耐药株有抑制效果。此外, 缀合物对蛋白酶的稳定性优于恩夫韦地和 C34。随后, 研究小组获得的 NB-2

衍生物与 C34 衍生的多肽 P27 的缀合物也被发现有低纳摩尔水平的抑制活性<sup>[17]</sup>。

**3.1.2 T 系列多肽** 经 FDA 批准上市的多肽类融合抑制剂恩夫韦地 (T-20)，是由 Roche/Trimeris 公司合成的含 14 种不同 L 型天然氨基酸的 36 肽。恩夫韦地与 Gp41 有很强的亲和力，能和 NHR 三聚体螺旋的疏水槽结合来干扰 6HB 的形成，阻断 HIV-1 与宿主细胞膜之间的融合，从而抑制 HIV 的感染<sup>[18]</sup>。但恩夫韦地只对活化中间体起抑制作用，对已活化的和已形成的核心三聚体发夹结构无相互作用<sup>[19]</sup>。恩夫韦地单独使用或与其他抗 HIV-1 药物合用均疗效显著，恩夫韦地与蛋白酶抑制剂或逆转录酶抑制剂有协同作用，能有效抑制 HIV-1 感染，还能降低各种药物的使用量和毒性。

T-1249 是同家公司开发的第二代肽类融合抑制剂，含有 39 个 L-氨基酸，肽链由 HIV-1、HIV-2 及猿免疫病毒 SIV 的 CHR 序列共同组成<sup>[20]</sup>，和恩夫韦地有极大相似度。T-1249 的 N 末端氨基酸残基 37、38 突变会产生耐药性，但耐药模式的不同使 T-1249 对恩夫韦地有耐药性的病毒株也有效<sup>[21]</sup>。由于 T-1249 在 N 端增加了和 NHR 三聚体表面的疏水性口袋区结合的片段，活性较恩夫韦地增大了一个数量级，但研发公司于 2004 年暂停了 II 期临床研究<sup>[22-23]</sup>。

T-2635、T-1144 是经 CHR 序列多肽 T-651 修饰得到的第三代融合抑制剂。生物物理分析与结构分析发现，C 肽采用  $\alpha$ -螺旋构象完成结合<sup>[24]</sup>。研究证实，通过稳定肽抑制剂中的  $\alpha$  螺旋结构能显著提高其抗病毒活性。经合理设计得到的 T-2635 有稳定的  $\alpha$ -螺旋结构，对 NHR 上的作用位点显示出极高的亲

和力，使病毒株的耐药性降低。外周血单个核细胞的分离测试表明，T-2635 抑制病毒复制 IC<sub>50</sub> 值达 0.214  $\mu\text{g/mL}$ ，而恩夫韦地相应 IC<sub>50</sub> 值为 22.96  $\mu\text{g/mL}$ 。不同代的 C 肽融合抑制剂含不同的功能领域，与 Gp41 的 NHR 或脂质膜作用的方式也不同<sup>[25]</sup>，T-1144、T-2635 均被发现对恩夫韦地耐药株有抑制活性。通过组合使用不同代的肽融合抑制剂能引起强烈的协同效应<sup>[26-27]</sup>，如恩夫韦地和 T-1144 组合使用能提高 5~20 倍抑制活性<sup>[26]</sup>。研究者设计了一个恩夫韦地和 T-1144 共价连接的嵌合体肽 TLT<sup>[28]</sup>，它具有高度螺旋性，并且能抗蛋白质水解，但没有恩夫韦地和 T-1144 单独使用时的抑制活性高。

**3.2 N 肽类融合抑制剂**

N 肽衍生于 Gp41 的 N 端，N 端的直接衍生肽有 DP-107<sup>[29]</sup>、N36 等，活性比 C 多肽低。N 肽的作用机制主要分两种：一是和 Gp41 的 CHR 结合；二是和 Gp41 的 NHR 结合成三聚体以抑制同源三聚体形成。N 肽嵌合肽 IQN 系列和 IZN 系列具有极好的水溶性，解决了 N 肽聚集度高的问题，能获得稳定的三聚体，随后连接到 CHR 螺旋束来阻断 CHR 和 NHR 的结合<sup>[15]</sup>。N 肽类融合抑制剂见表 2。

**3.2.1 IQN 系列** Eckert 等<sup>[1]</sup>将一螺旋三聚体 GCN4-pIQI'融合到 Gp41 的 N 螺旋区域得到 IQN 系列肽。其中，IQN17 端的 29 个残基来自螺旋三聚体，而最后 17 个残基来源 HIV HXB2 株的 Gp41N 螺旋区域，其抑制 HIV 侵入 IC<sub>50</sub> 值达 190 ng/mL。研究发现，多肽的活性和螺旋三聚体稳定性有关。通过在 HXB2 Gp41 的 N 区域插入残基，获得了高度螺旋化的 IQN23、IQN36，抑制 HIV 侵入的 IC<sub>50</sub> 分别达 15、88 ng/mL<sup>[29]</sup>。

表 2 N 肽类融合抑制剂  
Table 2 N-peptide fusion inhibitors

名称	序列
DP-107	NNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLKDQ
N36	SGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARIL
GCN4-pIQI'	Ac-RMKQIEDKIEEIESKQKKIENEIARIKLLIGERY-NH <sub>2</sub>
IQN17	RMKQIEDKIEEIESKQKKIENEIARIKLLQLTVWGIKQLQARIL
IQN23	RMKQIEDKIEEIESKQKKIENEIARIKLLIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARIL
IQN36	RMKQIEDKIEEIESKQKKIENEIARIKLLISGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARIL
IZm	Ac-YGGIKKEIEAIKKEQEA-IKKKIEAIEKEIEA-NH <sub>2</sub>
IZN17	IKKEIEAIKKEQEAIKKKIEAIEKLLQLTVWGIKQLQARIL
IZN23	IKKEIEAIKKEQEAIKKKIEAIEKIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARIL
IZN36	IKKEIEAIKKEQEAIKKKIEAIEKISGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARIL

**3.2.2 IZN 系列** 研究者将螺旋三聚体 IZm 融合到 Gp41 的 N 螺旋区域得到了 IZN 系列, 病毒感染测试发现, IZN17、IZN23、IZN36 的 IC<sub>50</sub> 值分别达到 22、30、26 ng/mL<sup>[1]</sup>。比较发现, 增加 N 肽嵌合肽 Gp41 部分的序列长度、提高螺旋三聚体的热稳定性可以增加抑制活性。Bianchi 等<sup>[30]</sup>用二硫键来共价地稳定 IZN17, 解决了 IZN17 的抗病毒效力受自缔平衡限制的问题, 得到了三聚体结构 CCIZN17, 细胞融合测试发现其 IC<sub>50</sub> 值达 260 pg/mL。此外, 经单周期病毒感染检测发现, CCIZN17 抑制 HIV HXB2、NL4-3、MN-1 的 IC<sub>50</sub> 值在 40~380 pg/mL。综合来看, CCIZN17 的效力与恩夫韦地相当, 甚至更高。CCIZN17 还被发现与恩夫韦地有协同作用, 具有开发潜力。

### 3.3 其他肽类衍生物

**3.3.1 D 型肽** Eckert 等<sup>[31]</sup>以 Gp41 的疏水口袋区为靶标, 利用镜像噬菌体展示法合成了具有 Gp41 的疏水口袋区结构的 D-IQN17, 以此筛选肽库并用 D-氨基酸合成相应的 D-型肽。由于非天然的 D-型肽不会被内源性蛋白酶降解, 有望被开发成口服抗 HIV-1 肽类抑制剂。

**3.3.2 VIR-576** VIRIP 是含 20 个氨基酸的抗胰蛋白酶序列片段, 能通过结合 Gp41 的 N 端融合肽 FP 来阻止 FP 对细胞膜的插入, 进而阻断融合过程, 它对包括现有逆转录酶抑制剂耐药毒株在内的多种 HIV-1 毒株的复制均有抑制效果<sup>[32]</sup>。在 I、II 期临床研究中, VIR-576 成功地使 HIV-1 感染者的血浆病毒载量的降低量超过一个数量级, 且无严重不良反应发生<sup>[33]</sup>。VIR-576 有望被用于杀微生物剂的研究, 发挥局部预防 HIV-1 性传播的作用<sup>[34-35]</sup>。数据显示, 对 VIRIP 进行结构改造得到的 VIRIP 衍生物的抑制活性能达纳摩尔水平。

## 4 展望

目前在临床治疗中广泛应用的高效抗逆转录病毒治疗方法有显著疗效, 但也存在严重的毒副作用和耐药性问题。深入研究艾滋病感染过程, 寻找新的作用靶点和作用机制, 研发高效低毒且不易耐药的药物<sup>[36]</sup>、开发新的治疗方法迫在眉睫。肽类药物具有活性高、毒副作用小、特异性高等优势, 在抗 HIV 药物治疗领域, 肽类化合物是 HIV 侵入抑制剂的热点研究方向。以药物靶点的结构和作用机制为基础, 通过合理药物设计和筛选等手段发现高活性及选择性的肽类抑制剂, 并注重对肽类化合物进行

结构修饰, 以改良给药途径和改善药动学性质, 将是今后抗 HIV 药物研究的主要方向。

### 参考文献

- [1] Eckert D M, Kim P S. Design of potent inhibitors of HIV-1 entry from the gp41 N-peptide region [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(20): 11187-11192.
- [2] Ingallinella P, Bianchi E, Ladwa N A, et al. Addition of a cholesterol group to an HIV-1 peptide fusion inhibitor dramatically increases its antiviral potency [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(14): 5801-5806.
- [3] White J M, Delos S E, Brecher M, et al. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: multiple variations on a common theme [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2008, 43(3): 189-219.
- [4] Bastian A R, Contarino M, Bailey L D, et al. Interactions of peptide triazole thiols with Env gp120 induce irreversible breakdown and inactivation of HIV-1 virions [J]. *Retrovirology*, 2013, 10: 153.
- [5] Wu Z, Cocchi F, Gentles D, et al. Human neutrophil alpha-defensin 4 inhibits HIV-1 infection *in vitro* [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(1): 162-166.
- [6] Mackewicz C E, Yuan J, Tran P, et al. alpha-Defensins can have anti-HIV activity but are not CD8 cell anti-HIV factors [J]. *AIDS*, 2003, 17(14): F23-32.
- [7] Wang W, Owen S M, Rudolph D L, et al. Activity of alpha- and theta-defensins against primary isolates of HIV-1 [J]. *J Immunol*, 2004, 173(1): 515-520.
- [8] Chang T L, Francois F, Mosoian A, et al. CAF-mediated human immunodeficiency virus (HIV) type 1 transcriptional inhibition is distinct from alpha-defensin-1 HIV inhibition [J]. *J Virol*, 2003, 77(12): 6777-6784.
- [9] Groß A, Brox R, Damm D, et al. Ligand selectivity of a synthetic CXCR4 mimetic peptide [J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(14): 4050-4055.
- [10] Crublet E, Andrieu J P, Vives R R, et al. The HIV-1 envelope glycoprotein gp120 features four heparan sulfate binding domains, including the co-receptor binding site [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(22): 15193-15200.
- [11] Pollicita M, Ruff M R, Pert C B, et al. Profound anti-HIV-1 activity of DAPTA in monocytes/macrophages and inhibition of CCR5-mediated apoptosis in neuronal cells [J]. *Antivir Chem Chemother*, 2007, 18(5): 285-295.
- [12] Ruff M R, Melendez-Guerrero L M, Yang Q E, et al. Peptide T inhibits HIV-1 infection mediated by the chemokine receptor-5 (CCR5) [J]. *Antiviral Res*, 2001, 52(1): 63-75.
- [13] Chan D C, Fass D, Berger J M, et al. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein [J]. *Cell*, 1997,

- 89(2): 263-273.
- [14] Chan D C, Chutkowski C T, Kim P S. Evidence that a prominent cavity in the coiled coil of HIV type 1 gp41 is an attractive drug target [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(26): 15613-15617.
- [15] Cai L, Jiang S. Development of peptide and small-molecule HIV-1 fusion inhibitors that target gp41 [J]. *Chem Med Chem*, 2010, 5(11): 1813-1824.
- [16] Wang C, Shi W, Cai L, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of highly potent small molecule-peptide conjugates as new HIV-1 fusion inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(6): 2527-2539.
- [17] 梁国栋, 王 潮, 史位国, 等. 以 gp41 为靶标的小分子-多肽缀合物作为 HIV-1 融合抑制剂的设计、合成及活性初筛 [J]. *高等学校化学学报*, 2014, 35(10): 2100-2103.
- [18] Wild C T, Shugars D C, Greenwell T K, *et al.* Peptides corresponding to a predictive alpha-helical domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 are potent inhibitors of virus infection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(21): 9770-9774.
- [19] 水小溪, 郑智慧, 赵宝华. 以 gp41 为靶点的 HIV-1 融合抑制剂研究进展 [J]. *现代预防医学*, 2010, 37(3): 529-532.
- [20] Eron J J, Gulick R M, Bartlett J A, *et al.* Short-term safety and antiretroviral activity of T-1249, a second-generation fusion inhibitor of HIV [J]. *J Infect Dis*, 2004, 189(6): 1075-1083.
- [21] Lalezari J P, Bellos N C, Sathasivam K, *et al.* T-1249 retains potent antiretroviral activity in patients who had experienced virological failure while on an enfuvirtide-containing treatment regimen [J]. *J Infect Dis*, 2005, 191(7): 1155-1163.
- [22] Liu S, Lu H, Niu J, *et al.* Different from the HIV fusion inhibitor C34, the anti-HIV drug Fuzeon (T-20) inhibits HIV-1 entry by targeting multiple sites in gp41 and gp120 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(12): 11259-11273.
- [23] Martin-Carbonero L. Discontinuation of the clinical development of fusion inhibitor T-1249 [J]. *AIDS Rev*, 2004, 6(1): 61.
- [24] Dwyer J J, Wilson K L, Davison D K, *et al.* Design of helical, oligomeric HIV-1 fusion inhibitor peptides with potent activity against enfuvirtide-resistant virus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(31): 12772-12777.
- [25] Liu S, Jing W, Cheung B, *et al.* HIV gp41 C-terminal heptad repeat contains multifunctional domains. Relation to mechanisms of action of anti-HIV peptides [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(13): 9612-9620.
- [26] Pan C, Cai L, Lu H, *et al.* Combinations of the first and next generations of human immunodeficiency virus (HIV) fusion inhibitors exhibit a highly potent synergistic effect against enfuvirtide-sensitive and -resistant HIV type 1 strains [J]. *J Virol*, 2009, 83(16): 7862-7872.
- [27] Pan C, Lu H, Qi Z, *et al.* Synergistic efficacy of combination of enfuvirtide and sifuvirtide, the first- and next-generation HIV-fusion inhibitors [J]. *AIDS*, 2009, 23(5): 639-641.
- [28] Pan C, Cai L, Lu H, *et al.* A novel chimeric protein-based HIV-1 fusion inhibitor targeting gp41 glycoprotein with high potency and stability [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(32): 28425-28434.
- [29] Wild C, Dubay J W, Greenwell T, *et al.* Propensity for a leucine zipper-like domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 to form oligomers correlates with a role in virus-induced fusion rather than assembly of the glycoprotein complex [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(26): 12676-12680.
- [30] Bianchi E, Finotto M, Ingallinella P, *et al.* Covalent stabilization of coiled coils of the HIV gp41 N region yields extremely potent and broad inhibitors of viral infection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(36): 12903-12908.
- [31] Eckert D M, Malashkevich V N, Hong L H, *et al.* Inhibiting HIV-1 entry: discovery of D-peptide inhibitors that target the gp41 coiled-coil pocket [J]. *Cell*, 1999, 99(1): 103-115.
- [32] Munch J, Standker L, Adermann K, *et al.* Discovery and optimization of a natural HIV-1 entry inhibitor targeting the gp41 fusion peptide [J]. *Cell*, 2007, 129(2): 263-275.
- [33] Forssmann W G, The Y H, Stoll M, *et al.* Short-term monotherapy in HIV-infected patients with a virus entry inhibitor against the gp41 fusion peptide [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(63): 63re63.
- [34] Shattock R J, Rosenberg Z. Microbicides: topical prevention against HIV [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(2): a007385.
- [35] 张瑞涛, 李珉珉, 李润明, 等. HIV 进入抑制多肽 VIR56 与 TCR 的相互作用研究 [J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(3): 1731-1734.
- [36] 杨 洁, 孙 魏, 刘叔文. 天然来源 HIV 进入抑制剂的 研究进展 [J]. *中草药*, 2009, 40(11): 1827-1840.