

HIV-1/HCV 合并感染者中 HCV 基因亚型流行情况调查

刘静 杨洋 宫菊丽 张子宁 张旻 王亚男 姜拥军 戚中田 潘启超 钟平 尚红

【摘要】 目的 了解中国部分地区 HIV-1 和 HCV 合并感染人群中 HCV 基因亚型的流行、分布及其与 HIV-1 感染疾病进展的关系。方法 对 186 份获自河南、云南、新疆、吉林和辽宁省 HIV-1/HCV 合并感染人群标本(HCV 病毒载量 >1000 cop/ml),用反转录巢式聚合酶链反应方法扩增血浆 HCV 核心基因区并进行基因亚型分型,同时检测 HIV-1 和 HCV 载量以及 CD₄⁺T 细胞计数。结果 (1)HCV 不同基因亚型比例分别为 1a(1.7%)、1b(39.9%)、2a(17.9%)、3a(10.4%)、3b(15.6%)、6a(1.2%)、6n(6.4%) 和 6 型未鉴定亚型(7.5%)。HCV 2a 和 1b 主要流行于河南省既往有无偿献血人员中;3a 和 3b 亚型主要流行于新疆和云南静脉注射吸毒者(IDU)中;HCV 6 型主要流行于云南吸毒人员中。(2)1b 亚型的 HCV RNA 水平显著高于非 1b 亚型,但在 HIV-1 载量和 CD₄⁺T 细胞数方面差异无统计学意义。2a 亚型的 HIV-1 RNA 和 HCV RNA 水平显著低于非 2a 亚型。结论 HIV-1/HCV 合并感染人群中 HCV 基因亚型的流行和分布与流行地区和感染途径有关。新的 HCV 6 型亚型病毒株已经在合并感染的 IDU 人群中流行。尚未发现 HCV 基因亚型与 HIV 感染疾病进展之间的关系。

【关键词】 丙型肝炎病毒; 人免疫缺陷病毒; 合并感染; 基因亚型

The prevalence of hepatitis C virus (HCV) subtypes in Chinese HIV-1/HCV co-infected individuals
LIU Jing*, YANG Yang, GONG Ju-li, ZHANG Zi-ning, ZHANG Min, WANG Ya-nan, JIANG Yong-jun, QI Zhong-tian, PAN Qi-chao, ZHONG Ping, SHANG Hong. *The Key Laboratory of AIDS Immunology of the Ministry of Health, the First Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China*

Corresponding author: SHANG Hong, Email: hongshang100@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To better understand the prevalence and geographic distribution of genotypes/subtypes on HCV and the relationship between HCV genotypes/subtypes and HIV infection disease progression in the HIV-1/HCV co-infected individuals living in high HIV-1 prevalent areas in China. **Methods** 186 plasma samples were collected from HIV-1 seropositive individuals infected through paid blood donors (PBD), injecting drug users (IDUs) or sexual contact, living in most severely affected provinces, Henan, Yunnan, Xinjiang, Jilin and Liaoning provinces. Samples with HCV viral load >1000 cop/ml were amplified by RT-nested PCR, sequenced and phylogenetically analyzed for genotyping/subtyping of HCV. HIV-1, HCV viral loads and CD₄⁺T lymphocytes were measured for all subjects. **Results** (1) HCV were identified as 1a (1.7%), 1b (39.9%), 2a (17.9%), 3a (10.4%), 3b (15.6%), 6a (1.2%), 6n (6.4%), and a newly unclassified subtype (7.5%). HCV 2a and 1b subtypes predominated in PBD in Henan, 3a and 3b in IDUs in Xinjiang and Yunnan, and 6 genotype/subtypes in IDU in Yunnan. (2) There were no significant differences in CD₄⁺T cell counts among the different HCV subtypes. (3) The viral load of HCV RNA in 1b subtype was higher than that of non-1b subtype, however, no significant differences in HIV-1 viral loads and CD₄⁺T cell counts were found between 1b and non-1b subtype. Both HIV and HCV viral loads were lower in 2a than non-2a subtype. **Conclusion** The prevalence of HCV genotype/subtype in HIV-1/HCV co-infected individuals was associated with geographic areas and transmission routes. HCV subtypes had no direct correlation with HIV infection disease progression.

【Key words】 Hepatitis C virus; HIV-1; Co-infection; Subtype

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.07.003

基金项目: 国家科技重大专项课题(2008ZX10001-001); 卫生部艾滋病防治应用性研究项目(WA2006-02); 上海市医学重点学科建设项目(05III029)

作者单位: 110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院卫生部艾滋病免疫学重点实验室(刘静、张子宁、张旻、王亚男、姜拥军、尚红); 解放军第二军医大学微生物教研室(杨洋、戚中田); 上海市预防医学研究院艾滋病病毒免疫研究室(宫菊丽、潘启超、钟平)

刘静和杨洋同为第一作者

通信作者: 尚红, Email: hongshang100@hotmail.com

HIV感染和HCV感染有着相似的传播途径,因此混合感染很常见。20世纪90年代后期,随着高效抗反转录治疗(HAART)的广泛应用,HIV感染者的生存率明显提高,艾滋病相关的各种机会性感染者的发病率和病死率显著下降,而合并HCV感染所造成的肝损害已经成为HIV感染者发病和死亡的重要原因之一^[1,2]。HCV主要有6组基因型,并进一步分为至少80个基因亚型^[3]。不同的基因亚型病毒所引起的病情进展和对 α -干扰素的治疗效果也不一致。迄今有关HCV感染是否直接影响HIV疾病进展尚不明了,但有研究报道因合并感染HCV基因亚型1型患者死于与艾滋病相关疾病有着很重要的临床关联^[4]。尽管HIV-1与HCV合并感染的HCV基因(亚)型分型研究以及与疾病进展的研究在国外已有报道,但是国内在这方面的报道仍较少^[5,6]。本研究旨在了解我国HIV-1流行高发地区HIV-1和HCV合并感染人群中的HCV基因(亚)型的流行和分布情况,探讨HCV基因亚型对HIV-1疾病进展的影响。

对象与方法

1. 研究对象:来自中国医科大学国家“十五”科技攻关课题研究队列,包括河南、云南、新疆、吉林和辽宁5个省区共计186例HIV-1/HCV合并感染者,年龄18~65(39.2±9.4)岁。男性134例,女性52例。经采供血感染84例,静脉注射吸毒感染79例,性接触感染23例;其中75%(63/84)经采供血感染者来自河南,90%(71/79)静脉注射吸毒感染者来自云南和新疆,性传播感染者来自河南、辽宁、云南、新疆。186例HIV-1/HCV合并感染者中艾滋病患者占21%。HIV-1感染的诊断采用HIV-1初筛和免疫印迹试验确认。所有入选病例均签署知情同意书。

2. 抗HCV-IgG检测: HCV感染的初筛使用HCV抗体ELISA试剂(河南华美生物有限公司),使用实验室自制RT-PCR进行确证。

3. 病毒RNA提取:使用RNA提取试剂盒(QIAamp Viral RNA MiniKit, Qiagen, 德国)提取所有血浆标本RNA, -80℃冷冻保存。

4. HIV-1和HCV病毒载量测定:使用HIV-1 RT-PCR方法(美国Roche公司COBAS AMPLICOR, 1.5版,检测范围在400~7.5×10⁵ cop/ml)测定HIV-1病毒载量。使用HCV实时荧光PCR方法(深圳匹基生物技术开发有限公司,检测范围为10³~10⁷ IU/ml)测定HCV病毒载量。HCV病毒载量>

1000 cop/ml的标本被用于本研究。

5. HCV RT-PCR巢式扩增:使用RT-PCR一步法试剂(Promega)对HCV核心基因区进行一步法反转录PCR和巢式PCR扩增,外侧引物序列为C1: 5'-AGG CCT TGT GGT ACT GCC TGA TA-3',核苷酸位置:276~298;C2: 5'-GTA TGT ACC CCA TGA GGT CGG C-3',核苷酸位置:736~757;内侧引物序列为C3: 5'-CGG GAG GTC TCG TAG ACC GT-3',核苷酸位置:317~336;C4: 5'-AGG GTA TCG ATG ACC TTA CCC A-3',核苷酸位置:698~718^[7]。用C1和C2引物进行RT-PCR扩增,反应条件为:48℃ 45 min, 94℃ 2 min, 55℃ 40 s, 68℃ 2 min, 35个循环;68℃延伸10 min, 4℃保温。取第一轮PCR产物5 μl,以C3和C4引物进行第二轮扩增,反应条件为:94℃ 1 min, 55℃ 40 s, 72℃ 1 min, 35个循环;72℃延伸10 min, 4℃保温。

6. HCV序列测定和基因亚型分析:PCR产物测序由上海英俊公司完成;HCV基因型亚型参考序列来自美国Los Alamos National Laboratory(<http://hcv.lanl.gov/content/hcv-index>)。使用该网站的成对序列比较工具(BLAST)对序列结果进行亚型初步分析,并用Mega 3(3.0.058版)软件建立遗传系统树进化树进行HCV基因亚型分析。

7. CD₄细胞绝对值计数:使用FACS Calibur流式细胞仪(美国BD公司)检测患者CD₄细胞绝对值,用MULTISET软件自动分析得到CD₄⁺、CD₈⁺、CD₃⁺ T淋巴细胞绝对值及CD₄/CD₈比值。

8. 统计学分析:用SPSS 13.0软件对资料进行数据分析。HIV、HCV病毒载量数据经对数转换后符合正态分布,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用方差分析及独立样本 t 检验。

结 果

1. HCV亚型流行和分布:HCV核心基因区的PCR扩增率为93%(173/186)。其中既往有无偿献血浆感染者80例(46.2%)、性接触感染者19例(11.1%)、静脉注射吸毒者74例(42.7%)。HCV不同基因亚型的比例分别为1a(1.7%)、1b(39.9%)、2a(17.9%)、3a(10.4%)、3b(15.0%)、6型(15.0%)[其中包括6a(7.7%)、6n(42.3%)和未被命名新亚型(50.0%)]。河南省HCV基因(亚)型主要以1b和2a为主,分别为61.9%和36.7%,仅有1例为3b,流行病学资料提示为性接触感染;新疆以1b、3a和3b为主,分别占31%、31%和34.5%,未发现有2a,但发现有1

例 6 型; 云南省除了以 6 型(6a、6n 和未命名新亚型)为主的 HCV 基因型外, 还存在 1a、1b、3a 和 3b 亚型病毒流行, 未见有 2a 亚型病毒流行; 辽宁省发现 HCV 1b 亚型 7 例, 2a、3a 和 6 型各 1 例; 吉林省只发现 1b 和 2a 两种亚型(表 1、2)。

表 1 不同 HIV 感染途径人群中 HCV 亚型的分布

| 感染途径 | HCV 基因(亚)型 | | | | | | 合计 |
|--------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----|
| | 1a | 1b | 2a | 3a | 3b | 6 型 | |
| 既往采供血 | 0 | 51(63.8) | 29(36.2) | 0 | 0 | 0 | 80 |
| 性接触 | 1(5.3) | 10(52.7) | 2(10.5) | 2(10.5) | 3(15.8) | 1(5.3) | 19 |
| 静脉注射吸毒 | 2(2.7) | 8(10.8) | 0 | 16(21.6) | 23(31.2) | 25(33.8) | 74 |
| 合计 | 3(1.7) | 69(39.9) | 31(17.9) | 18(10.4) | 26(15.0) | 26(15.0) | 173 |

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%); 6 型包括 6a、6n 和未命名新亚型

表 2 HCV 基因亚型在不同地区不同 HIV 感染途径人群中的分布

| 感染途径 | HCV 基因(亚)型 | | | | | | 合计 |
|--------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----|
| | 1a | 1b | 2a | 3a | 3b | 6 型 | |
| 河南 | 0 | 44(61.9) | 26(36.7) | 0 | 1(1.3) | 0 | 71 |
| 既往采供血 | 0 | 37 | 24 | 0 | 0 | 0 | |
| 性接触 | 0 | 7 | 2 | 0 | 1 | 0 | |
| 静脉注射吸毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 新疆 | 0 | 9(31.0) | 0 | 9(31.0) | 10(34.5) | 1(4.0) | 29 |
| 既往采供血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 性接触 | 0 | 3 | 0 | 2 | 1 | 0 | |
| 静脉注射吸毒 | 0 | 6 | 0 | 7 | 9 | 1 | |
| 云南 | 3(5.9) | 1(2.0) | 0 | 8(15.7) | 15(29.4) | 24(47.1) | 51 |
| 既往采供血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 性接触 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 静脉注射吸毒 | 2 | 1 | 0 | 8 | 14 | 23 | |
| 辽宁 | 0 | 7(70.0) | 1(10.0) | 1(10.0) | 0 | 1(10.0) | 10 |
| 既往采供血 | 0 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 性接触 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 静脉注射吸毒 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| 吉林 | 0 | 8(66.7) | 4(33.3) | 0 | 0 | 0 | 12 |
| 既往采供血 | | 8 | 4 | 0 | 0 | 0 | |
| 性接触 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 静脉注射吸毒 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 合计 | 3(1.7) | 69(39.9) | 31(17.9) | 18(10.4) | 26(15.0) | 26(15.0) | 173 |

注: 同表 1

2. HCV 亚型与疾病进展的关系: 对 140 例未经抗病毒治疗者(排除已经进行抗病毒治疗和 1 例 1a 亚型病例)进行 HCV 基因亚型病毒与疾病进展关系的研究。

(1) HCV 亚型与 CD₄⁺T 细胞水平之间的关系: 1b 亚型 CD₄⁺T 细胞水平显著低于 6 型($P=0.029$), 其余各亚型间的差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。

(2) HCV 亚型与 HIV-1 RNA 水平之间的关系: 2a 亚型 HIV-1 RNA 水平显著低于其他亚型($P<0.01$), 其他各亚型间的差异无统计学意义($P>$

0.05)。见图 2。

(3) HCV 亚型与 HCV RNA 水平之间的关系: 2a 亚型 HCV RNA 水平显著低于其他各组($P<0.01$), 其他各组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 3。

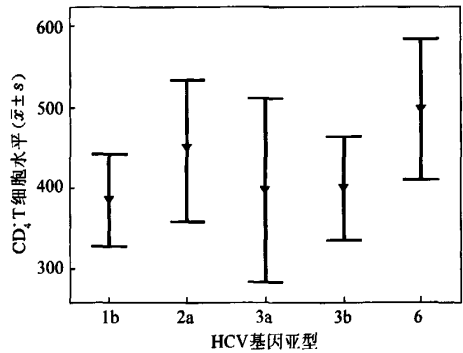


图 1 HCV 亚型与 CD₄⁺T 细胞水平之间的关系

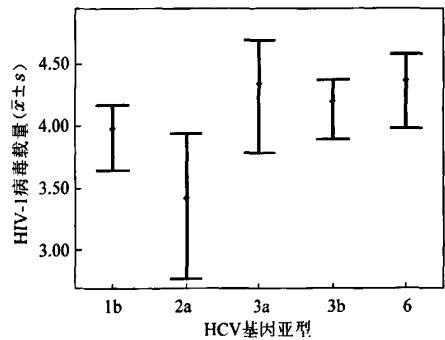


图 2 HCV 亚型与 HIV-1 病毒载量之间的关系

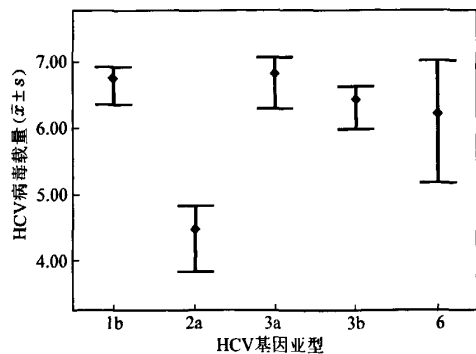


图 3 HCV 亚型与 HCV 病毒载量之间的关系

(4) HCV 1b 亚型与非 1b 亚型比较: 1b 亚型感染者 CD₄⁺T 细胞显著低于非 1b 亚型($P<0.01$), 而 HCV RNA 水平也显著高于非 1b 亚型($P<0.01$)。但 1b 与非 1b 亚型之间的 CD₄⁺T 细胞水平和 HIV-1 RNA 水平的差异无统计学意义。

(5) HCV 2a 亚型与非 2a 亚型比较: 2a 亚型感染者的 HIV-1 RNA 和 HCV RNA 水平显著低于非 2a 亚

型($P < 0.01$)。但两组间 CD₄⁺T 细胞数量的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

HIV-1 和 HCV 的传播途径一致,全球 HIV 感染者中大约有 25%~30% 合并 HCV 感染^[8]。近年研究表明,我国西北和南部地区的 HIV-1 传播途径以静脉注射吸毒为主,在中部的一些省份 HIV 感染主要经有偿采供血传播为主,在这些人群中,HIV-1 与 HCV 合并感染率很高。Garten 等^[6]报告,我国云南省静脉吸毒人群中 HIV/HCV 共感染率为 17.6%,HIV 感染者中 95.1% 合并 HCV 感染,HCV 感染者中 23.4% 合并 HIV 感染。Qian 等^[9]报告,我国山西省既往有偿献血人群中,HIV/HCV 共感染率为 3.4%,HIV 感染者中 85% 合并 HCV 感染,HCV 感染者中 8.7% 合并 HIV 感染。目前由性传播途径感染 HIV-1 人数日趋增加,在此人群中发生高比例合并 HCV 感染的情况也将不可避免。本研究对我国 5 省区进行 HIV-1 与 HCV 合并感染的横断面分子流行病学调查,发现 HIV-1 与 HCV 合并感染已经遍及调查的省区。

河南省经采供血途径感染的人群中流行 1b 和 2a 两种 HCV 基因亚型,同其他报道类似^[5,10]。在系统进化树中发现,河南省感染者 HCV 1b 亚型的序列形成 3 个单独序列簇,每个序列簇之间存在细微的基因差异,表明在该地区经采供血途径传播的 HCV 至少发生 3 次独立的传入途径和流行。值得注意的是 9 份新疆感染者的 HCV 1b 亚型在系统进化树中独立于河南省流行的 HCV 1b 亚型而自成一个序列簇,推测可能是与流行地区或传播途径的不同而导致病毒进化差异有关。另外河南省仅有 1 例为 3b 亚型,流行病学调查发现该患者是通过性接触传播。因此,目前在河南省尚未有流行 HCV 3 型病毒株的迹象。新疆 HIV-1 感染者除了合并感染 HCV 1b(31%)亚型外,还主要合并感染 HCV 3a(31%)和 3b(34.5%)亚型,与河南省亚型流行的模式(HCV 2a 和 1b)有显著不同,提示在新疆静脉注射吸毒引起 HIV 感染人群中主要以 HCV 3 型流行为主(65.5%)。云南省合并感染者的特点是除了 HCV 3 型占 45.1%(包括 15.7% 3a 和 29.4% 3b 亚型)外,HCV 6 型占 47.1%,系统进化树结果显示存在至少 3 个 6 型的基因亚型,包括 6a(7.7%)、6n(42.3%)和一簇未命名的新亚型(50%)。这一簇未命名的新亚型与日本冈山大学在缅甸发现的 2 个序列

(MYAN-3E-3、MYAN-TC148)聚簇在一起^[11-13]。尽管在广西由静脉注射吸毒引起的 HIV/HCV 合并感染人群中发现 HCV 6a 和 6e 亚型的流行^[6],但是这个类似 MYAN-3E-3 株的新亚型的流行至今在国内未见报道。本研究的结果显示 HCV 6n 和 6 型 MYAN-3E-3 株样的亚型是云南省主要的 HCV 6 型亚型。然而在新疆和云南流行的 HCV 3a 和 3b 亚型有较接近的基因距离,提示这两个地区静脉注射吸毒者感染的 HCV 有着相近的流行病学背景,病毒可能来自同一传染源。辽宁省和吉林省既往采供血途径感染者,HCV 基因亚型分布以 1b 为主,其次为 2a,辽宁省 1 例 3a 亚型和 1 例 6 型均有静脉吸毒史,其病毒可能来源于我国南方地区。Lu 等^[7]研究表明,我国 HCV 单独感染者也是以 HCV 1b 亚型感染为主,其次是 2a,沈阳、北京、郑州等地区主要为 1b,其次是 2a,而在珠江三角洲的 3 个城市(广州、佛山和深圳)中 6a 代替 2a 居第二位,昆明地区 HCV 基因亚型较复杂,包括 1b, 2a, 3a, 3b 和 6 型。本研究结果显示,HIV/HCV 合并感染者 HCV 基因亚型分布与单独 HCV 感染者基因亚型分布相似。

HCV 1b 是我国主要流行的 HCV 1 型亚型,流行范围广泛,且感染 HCV 1b 亚型患者临床易于进展至肝硬化和肝癌,并对干扰素治疗不敏感^[4]。本次研究揭示合并感染人群中的 HCV 1b 亚型在云南、新疆、吉林、辽宁、河南均呈不同程度的流行,占本研究总人数的 39.9%。HCV 1b 亚型经采供血、性和静脉注射吸毒传播分别占 63.8%、52.7% 和 10.8%。值得注意的是,在目前 HIV-1 经性接触的传播率不断增高的态势下,HCV 1b 亚型的合并感染率也将会随之增加。最近国外研究报道 HCV 3 型、大年龄和高 ALT 水平与晚期肝纤维化有密切关系,是 HIV/HCV 合并感染者晚期肝纤维化的独立预测指标^[15]。在本研究人群中,HCV 3 型占 25.4%,主要是在新疆和云南的静脉注射吸毒人群中流行。由于 HCV 3 型感染者对目前抗 HCV 治疗效果最好^[14],因此对这些合并感染者进行早期治疗将会降低肝纤维化的产生,从而降低因合并 HCV 感染造成的高死亡率。

HIV-1 和 HCV 合并感染可能会相互影响这两种疾病的自然史^[16,17]。然而 HCV 感染对 HIV-1 感染疾病进展的影响尚未明确,一些研究认为 HIV-1 感染疾病进展可能与 HCV 基因(亚)型和病毒载量有关^[18,19],并有研究指出 HCV-1 基因型是 HIV 疾病进展至死亡的危险因素^[4]。但有一些研究认为 HCV 合并感染对 HIV-1 感染疾病进展或者感染者的存活

无显著关系^[20,21]。本研究发现尽管 1b 亚型的 HCV RNA 水平显著高于非 1b 亚型 ($P < 0.01$),但在 HIV-1 RNA 水平上未发现显著差异。因此 1b 亚型所导致的高 HCV-RNA 水平可能与丙型肝炎疾病进展有关^[4],而 HCV RNA 水平能够独立预测 HIV-1 感染的疾病临床进展^[18,22]。然而,本研究未发现 1b 亚型感染者 CD₄⁺T 细胞下降,与非 1b 亚型感染者 CD₄⁺T 细胞计数的差异无统计学意义。因此研究结果表明,在研究人群中尚未发现存在 HCV 1b 亚型与 HIV 感染疾病进展之间的明显关系。与其他亚型相比,2a 亚型感染所导致的 HCV RNA 和 HIV-1 RNA 水平明显较低 ($P < 0.01$),推测合并 2a 亚型感染者的肝脏损害情况可能轻于合并其他亚型株的感染者。

综上所述,HIV-1 和 HCV 合并感染情况在我国较为严重,在不同地区的 HIV-1 和 HCV 合并感染者中,至少流行 4 种 HCV 基因型及其亚型(1a、1b、2a、3a、3b、6a、6n 和 6 型新亚型),HCV 亚型的分布与流行地区和感染途径有关。尚未发现 HCV 基因亚型与 HIV-1 感染疾病进展之间的明显关系。由于合并感染 HCV 1b 和 3a 亚型可能会引起严重肝损害,应对这类 HCV 亚型的合并感染者进行早期关怀和抗 HCV 治疗。由于本研究样本来源、感染途径等不同,尚不能除外其他因素可能对疾病进程的影响,扩大对 HIV-1/HCV 合并感染人群的样本量并进行队列跟踪研究,将有助于进一步阐明 HCV 基因亚型与 HIV-1 感染疾病进展之间的关系。

参 考 文 献

- [1] Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV-infection: a cohort study. *J AIDS*, 2000, 24: 211-217.
- [2] Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, et al. Mortality due to hepatitis C related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 Study). *AIDS*, 2003, 17: 1803-1809.
- [3] Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 2005, 42: 962-973.
- [4] Yoo TW, Donfield S, Lail A, et al. Effect of hepatitis C virus (HCV) genotype on HCV and HIV-1 disease. *Infect Dis*, 2005, 191: 4-10.
- [5] Zhang L, Chen Z, Cao Y, et al. Molecular characterization of human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus in paid blood donors and injection drug users in China. *J Virol*, 2004, 78(24): 13591-13599.
- [6] Garten RJ, Zhang J, Lai S, et al. Coinfection with HIV and hepatitis C virus among injection drug users in southern China. *Clin Infect Dis*, 2005, Suppl 1: S18-24.
- [7] Lu L, Nakano T, He YS. Hepatitis C virus genotype distribution in China: predominance of closely related subtype 1b isolates and existence of new genotype 6 variants. *J Med Virol*, 2005, 75: 538-549.
- [8] McGovern BH. Hepatitis C in the HIV-infected patient. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45 Suppl 2: S47-56, S66-67.
- [9] Qian HZ, Vermund SH, Kaslow RA, et al. Co-infection with HIV and hepatitis C virus in former plasma/blood donors: challenge for patient care in rural China. *AIDS*, 2006, 20(10): 1451-1452.
- [10] 阴宁,梅珊,李莉,等. 中国经血传播人群中艾滋病病毒-1 与丙型肝炎病毒亚型分布研究. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(11): 962-965.
- [11] Shinji T, Kyaw YY, Gokan K, et al. Analysis of HCV genotypes from blood donors shows three new HCV type 6 subgroups exist in Myanmar. *Acta Med Okayama*, 2004, 58(3): 135-142.
- [12] Shinji T, Lwin AA, Gokan K, et al. Three type 6 hepatitis C virus subgroups among blood donors in the Yangon area of Myanmar are identified as subtypes 6m and 6n, and novel subtype by sequence analysis of the core region. *Acta Med Okayama*, 2006, 60(6): 345-349.
- [13] Lu L, Murphy D, Li CH. Complete genomes of three subtypes 6t isolates and analysis of many novel hepatitis C virus variants within genotype 6. *J Gen Virol*, 2008, 89: 444-452.
- [14] Nuneze M, Soriano V. Hepatitis C virus (HCV) genotypes and disease progression in HIV/HCV-coinfected patients. *J Infect Dis*, 2005, 191: 1-3.
- [15] Barreiro P, Martín-Carbonero L, Núñez M. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3. *Clin Infect Dis*, 2006, 42: 1032-1039.
- [16] Lessens O, Deschenes M, Steben M, et al. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis*, 1999, 179: 1254-1258.
- [17] Piorth L, Duong M, Quantin C, et al. Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *AIDS*, 1998, 12: 381-388.
- [18] Daar ES, Lynn H, Donfield S, et al. Hemophilia growth and development study. Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis*, 2001, 183: 589-595.
- [19] Sabin CA, Telfer P, Phillips AN, et al. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis*, 1997, 175: 164-168.
- [20] Macias J, Pineda JA, Leal M, et al. Influence of hepatitis C virus infection on the mortality of antiretroviral-treated patients with HIV disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998, 17: 167-170.
- [21] Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*, 2002, 288: 199-206.
- [22] Herrero-Martinez E, Sabin CA, Evans JG, et al. The prognostic value of a single hepatitis C virus RNA load measurement taken early after human immunodeficiency virus seroconversion. *J Infect Dis*, 2002, 186: 470-476.

(收稿日期: 2009-01-07)

(本文编辑: 张林东)