

北京男男性行为人群HIV-1序列和流行趋势分析

桂滔 贾磊 韩静婉 鲍作义 刘思扬 李敬云 李林

【摘要】 目的 分析北京MSM人群HIV序列特征,预测北京该人群中HIV流行趋势。方法 汇总本实验室获得的北京MSM人群HIV序列,下载Los Alamos HIV Database中我国MSM人群及其他人群中流行的HIV序列,利用PhyML 3.0、BEAST等软件重建北京MSM人群系统发育树、估算突变速率、推断tMRCA、重建群体流行动态参数、计算再生指数 R_0 值,分析北京MSM人群与其他人群HIV流行的相关关系,推断进化和流行特征。**结果** 北京MSM人群中流行的HIV-1亚型包括B、CRF01_AE和CRF07_BC。在全国HIV毒株ML进化树中,北京MSM簇(北京MSM人群所占比例 $\geq 40\%$)共有3簇,即B-1簇、CRF01_AE-1簇、CRF01_AE-2簇。B1簇毒株是由至少3次传入事件进入北京MSM人群的,传入时间分别为1991年3月(1984年7月至1997年2月)、1994年1月(1989年1月至1998年1月)、1991年4月(1984年8月至1996年8月)。CRF01_AE毒株由2次传入事件进入北京MSM人群,传入时间分别为2000年12月(1998年3月至2003年1月)和2001年12月(2000年1月至2003年7月)。流行特征重塑分析显示,CRF01_AE-1簇近年来增长速度较快、突变速率较高。**结论** 北京MSM人群中存在多种HIV亚型毒株流行,其中B亚型毒株传入时间最早,但增长趋势趋于平稳;CRF01_AE毒株传入时间较晚,但增长迅速,对HIV在北京地区的流行具有明显的推动作用,因此对CRF01_AE毒株的防控有助于减少该地区HIV的流行。

【关键词】 男男性行为者; 人类免疫缺陷病毒; 贝叶斯定理

Analysis on gene sequence of HIV isolated from men who have sex with men in Beijing Gui Tao, Jia Lei, Han Jingwan, Bao Zuoyi, Liu Siyang, Li Jingyun, Li Lin. Department of AIDS Research, State Key Laboratory of Pathogen and Biosafety, Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology, Beijing 100071, China

Corresponding author: Li Lin, Email: dearwood@sina.com.cn

This work was supported by grants from the National Science and Technology Major Project of China (No. 2012ZX10001-002) and National Natural Science Foundation of China (No. 81273137).

【Abstract】 Objective To analyze genetic characteristics of HIV isolated from men who have sex with men (MSM) in Beijing and predict the epidemic trend in this population. **Methods** All of the HIV gene sequences in our laboratory obtained from MSM in Beijing were used, which were aligned with all of the HIV gene sequences from MSM and other populations in China downloaded from Los Alamos HIV Database. Phylogenetic trees were constructed by using software PhyML 3.0, based on which the relationships of prevalent HIV strains between Beijing MSM and other populations in China were further explored. The evolution rate, the time of most recent common ancestor (tMRCA), the epidemic parameters, the reproductive number (R_0) were calculated by using software BEAST to predict HIV evolution and epidemic characteristics. **Results** Multiple HIV subtypes, including subtype B, CRF01_AE and CRF07_BC, were found to be prevalent among MSM in Beijing. In ML tree constructed based on strains from the whole country, three clusters including B-1, CRF01_AE-1, and CRF01_AE-2 were found among the MSM in Beijing (accounting for 40%). At least three independent introduction of B1 cluster strains into Beijing MSM were found, which were at March 1991 (July 1984– February 1997), January 1994 (January 1989–January 1998), April 1991 (August 1984–January 1996). For CRF01_AE strains, two clusters including CRF01_AE-1 and CRF01_AE-2 were introduced into the population at December 2000 (March 1998– January 2003)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.09.017

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX10001-002); 国家自然科学基金(81273137)

作者单位: 100071 北京, 军事医学科学院微生物流行病学研究所全军艾滋病检测中心

通信作者: 李林, Email: dearwood@sina.com.cn

and December 2001 (January 2000–July 2003) respectively. The population epidemiology of HIV in Beijing MSM was reconstructed based on sequences. The CRF01_AE-1 cluster spread more quickly than the other two clusters, and the evolution rate was higher. **Conclusion** Multiple HIV subtypes were found prevalent among MSM in Beijing. Although subtype B strain was introduced into Beijing MSM earlier than CRF01_AE strain, CRF01_AE strain increased more quickly than subtype B strain. More research and control of the CRF01_AE prevalence will be helpful for prevention and control of HIV epidemic in MSM in Beijing.

【Key words】 Men who have sex with men; HIV; Bayesian

近年来,我国 HIV/AIDS 病例数逐年上升, HIV 感染途径也逐渐变化。性传播,包括异性性传播和同性性传播,成为 HIV 感染的主要途径。监测数据显示,MSM 导致 HIV 感染快速上升。MSM 导致的 HIV 感染在 2005 年仅占报告病例的 0.3%,2009 年为 14.7%,2011 年上升至 17.4%。在 2011 年新发感染中,MSM 导致的 HIV 感染高达 29.4%^[1],同性性传播已成为我国 HIV 传播的主要途径之一。

北京作为中国的政治、文化、经济中心,外来人口和流动人口多,MSM 人群估计数也高于其他城市。研究显示,北京 MSM 中 HIV-1 的感染率在 2002 年时为 3.1%^[2],2006 年升至 4.8%^[3],2010 年则达到 6% 左右,明显高于其他城市。近年来,针对北京 MSM 人群 HIV 流行特征的研究越来越多,但多为血清学和简单分子流行病学研究,本研究拟利用 Bayesian 进化理论重建北京地区 MSM 人群中 HIV 系统发育关系,进行群体动态研究,深入分析北京 MSM 人群中流行的 HIV 毒株与其他毒株的关系,阐明北京地区 MSM 人群中流行毒株动态变化过程,为艾滋病行为干预提供切入点,为我国艾滋病防控工作提供数据信息。

材料与方法

1. 序列来源:研究中北京 MSM 人群流行的部分 HIV 毒株序列由本实验室获得,其他序列均来自 Los Alamos HIV Database (www.hiv.lanl.gov)。选择的序列信息包含取样时间、取样城市、传播途径以及序列的亚型。所有序列经过初步整理后选择最终序列。

2. 系统发育树:使用 muscle v3.1.1 软件对序列进行比对,BioEdit 7.1.1 软件对序列进行编辑校正,jModel Test v0.1^[4]软件选择分析序列的碱基替代模型,PhyML 3.0 软件 aLRT SH-Like 方法构建系统发育树^[5-6]。

3. Bayesian coalescent Markov Chain Monte Carlo (MCMC) 进化分析:使用 BEAST 软件分析,根据 jModel Test 运算结果选择碱基替代模型,根据

Bayesian 因子选择分子钟模型,MCMC 链计算 80 000 000 次,每 8 000 次取样^[7-8]。运算结果使用 Tracer v1.5 软件分析,使用 TreeAnnotator v1.7.5 软件构建 Maximum clade credibility tree (MCC 树),使用 FigTree 1.3.1 软件查看和编辑 MCC 树。

结果

1. 序列收集和分析数据系列的建立:本实验室共获得北京 MSM 人群中 HIV gag 区基因序列 80 条,包含 CRF01_AE 亚型、CRF07_BC 亚型、B 亚型毒株。检索数据库,发现位于 HIV 基因组的 906 ~ 1 446 位(使用国际标准株 HXB2 定位)的基因序列最多。通过整理下载序列合并实验室已有序列,共获得来自中国背景信息明确的 HIV 基因序列 778 条,包含 CRF01_AE 亚型、CRF07_BC 亚型、B 亚型。其中北京 MSM 人群 HIV-1 基因序列 237 条、北京市其他传播途径人群 HIV-1 基因序列 114 条、非北京地区 MSM 人群 HIV-1 基因序列 166 条、非北京地区其他传播途径人群 HIV-1 基因序列 261 条(表 1)。共收集北京 MSM 人群 HIV-1 毒株基因序列(gag 区 540 bp)237 条,其中,CRF01_AE 亚型毒株为 151 条(占 63.7%);CRF07_BC 亚型毒株为 19 条(占 8.0%);B 亚型毒株为 67 条(占 28.3%)。

表 1 北京 MSM 系统发育分析序列统计表

亚型	时间	非北京地区		北京地区		合计
		MSM	其他途径 ^a	MSM	其他途径 ^a	
CRF01_AE	2003–2011	91	104	151	56	402
CRF07_BC	2007–2011	52	72	19	22	165
B	2000–2011	23	85	67	36	211
合计		166	261	237	114	778

注:^a 包括异性传播、静脉吸毒、血液传播、母婴传播

2. 进化关系分析:为了解北京 MSM 人群与异地 MSM 人群、其他传播途径人群间 HIV-1 的进化关系,将获得的 778 条序列与 Los Alamos HIV Database 中 A ~ J、CRF01_AE、CRF07_BC、CRF08_BC 共 19 条国际标准亚型参考序列进行系统进化分析,构建 ML 系统发育树(图 1)。将系统发育树中 SH 值 $\geq 90\%$ ^[5]且序列数量 ≥ 40 条定义为簇,将北京 MSM 序

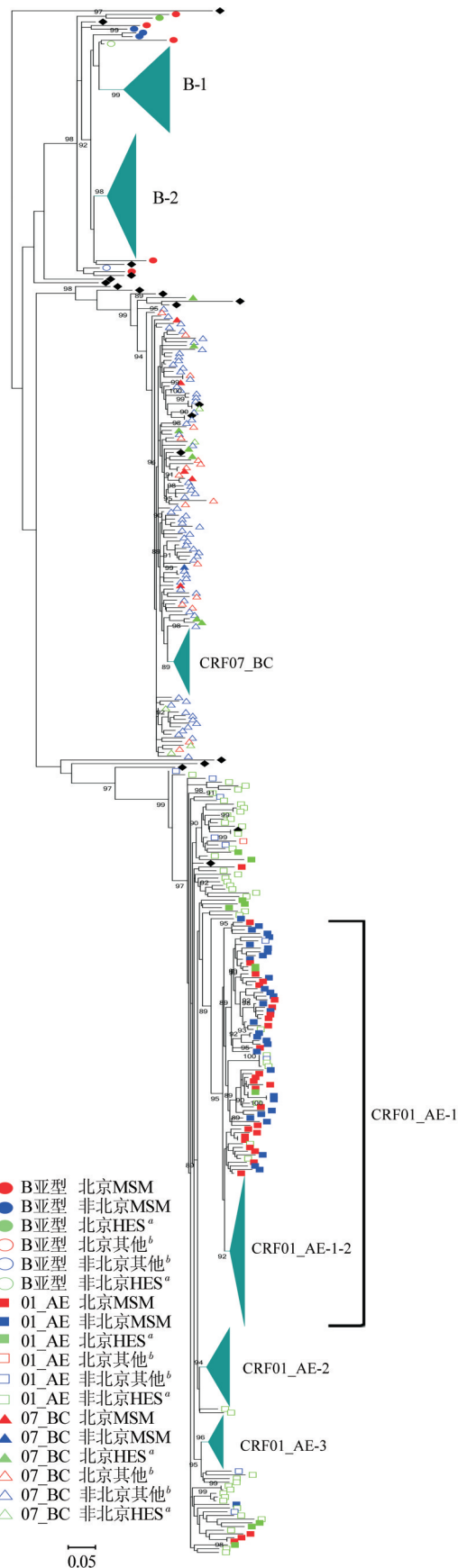
列占总序列数≥40%的簇定义为北京 MSM 簇。本研究共发现 6 个大簇,包括 B 亚型 2 个簇、CRF07_BC 重组型 1 个簇、CRF01_AE 重组型 3 个簇。分析显示:B 亚型的 2 个簇分别为欧美 B 亚型和 Thai B 亚型,来自北京 MSM 的序列只有 3 例位于 Thai B 亚型簇中,其他全部位于欧美 B 亚型簇(占该簇序列数的 72%)中,说明北京 MSM 人群中流行的 B 亚型毒株与我国有偿献血人群中流行的 B 亚型毒株不同,而与欧美等国家 MSM 人群中流行的 B 亚型毒株相似,提示二者具有很近的亲缘关系。在 CRF01_AE 亚型的 3 个簇中,北京 MSM 人群的序列全部位于 CRF01_AE-1 和 CRF01_AE-2 簇。分析显示,CRF01_AE-1 和 CRF01_AE-2 簇均是以 MSM 人群序列为主(分别占 84% 和 77%),但 CRF01_AE-1 簇中北京 MSM 所占比例(90 条, 63%)高于 CRF01_AE-2 簇(31 条, 41%),差异有统计学意义($P \leq 0.05, \chi^2 = 9.2972$)。见表 2。

表 2 ML 树中成簇序列背景信息

簇	传播途径			合计
	MSM ^a	异性传播	其他途径 ^b	
B-1				
北京	59(72)	4(5)	2(2)	65(79)
非北京地区	9(11)	8(10)	0	17(21)
合计	68(83)	12(15)	2(2)	82(100)
B-2				
北京	3(3)	11(9)	18(15)	32(27)
非北京地区	11(9)	38(33)	36(31)	85(73)
合计	14(12)	49(42)	54(46)	117(100)
CRF07_BC				
北京	14(22)	0	5(8)	19(30)
非北京地区	44(70)	0	0	44(70)
合计	58(92)	0	5(8)	63(100)
CRF01_AE-1				
北京	90(63)	19(13)	3(2)	112(78)
非北京地区	30(21)	1(1)	0	31(22)
合计	120(84)	20(14)	3(2)	143(100)
CRF01_AE-2				
北京	31(41)	9(12)	0	40(53)
非北京地区	27(36)	8(11)	0	35(47)
合计	58(77)	17(23)	0	75(100)
CRF01_AE-3				
北京	0	8(16)	4(8)	12(24)
非北京地区	0	24(47)	15(29)	39(76)
合计	0	32(63)	19(37)	51(100)

注:括号外数据为人数,括号内数据为占该簇总序列数的百分比;^a其他途径包括静脉吸毒、血液传播、母婴传播

3. 进化特征: HIV 进化特征分析可以有效的追溯其传入时间,研究传播事件对疫情的影响。本研究利用 BEAST 1.7.5 软件计算以北京 MSM 人群



注:^a异性传播; ^b其他传播途径,包括静脉吸毒、血液传播、母婴传播

图 1 PhyML 3.0 aLRT SH-like 构建 ML 系统发育树

HIV 毒株为主的 3 个传播簇的突变速率与祖先毒株传入时间(the time of most recent common ancestor, tMRCA)。结果显示:CRF01_AE 两簇传入北京 MSM 人群的时间均为 2001 年左右(表 3、图 2),但两簇的突变速率存在明显差异,CRF01_AE-1 簇突变速率为 $7.52E-03$ (nucleotide substitutions/site/year), 95% HPD (highest posterior density) 为 $5.34E-03 \sim 9.76E-03$, 明显高于其他两簇(表 4)。针对 B-1 簇的分析显示:欧美 B 亚型毒株是通过 3 次独立事件传入北京 MSM 人群(在进化树中分为 3 小簇),传入时间分别为 1991 年 3 月(1984 年 7 月至 1997 年 2 月)、1994 年 1 月(1990 年 5 月至 1999 年 3 月)、1994 年 12 月(1989 年 5 月至 1998 年 4 月),但 3 簇的突变速率差异无统计学意义。

表 3 北京 MSM 簇的 tMRCA

MSM 簇	tmrca(年-月)	95%HPD(年-月)
CRF01_AE-1	2000-11	1998-03—2003-01
CRF01_AE-2	2001-10	2000-01—2003-07
B-1	clu-a	1991-02
	clu-b	1993-11
	clu-c	1991-04

表 4 北京 MSM 簇的突变速率

MSM 簇	\bar{x}	95%HPD ^a
CRF01_AE-1	$7.52E-03$	$5.34E-03 \sim 9.76E-03$
CRF01_AE-2	$2.71E-03$	$1.78E-03 \sim 3.81E-03$
B-1	$2.68E-03$	$1.83E-03 \sim 3.60E-03$

注:^a 单位为 nucleotide substitutions/site/year

4. 流行特征分析:基于合并理论的系统进化分析可以根据序列重塑流行历史。本研究使用 Bayesian Skyline 模型^[9],重塑北京 MSM 人群 HIV 毒株的流行历史,使用 Birth-Death Basic Reproductive Number 模型^[10]分析了各簇毒株流行人群再生指数(Reproductive Number, R₀),以推断各簇毒株流行对北京 MSM 人群 HIV 流行的影响。Bayesian Skyline Plot 结果显示:CRF01_AE-1 簇的感染人群在 2005—2007 年间出现了快速增长,而 CRF01_AE-2 簇的感染人群一直处于平稳状态,B-1 簇在 2005 年以后也一直处于相对平稳状态(图 3),说明 CRF01_AE-1 簇毒株对于 2005 年之后北京 MSM 人群中 HIV 的播散贡献较大。Birth-Death Basic Reproductive Number 模型推断北京 MSM 簇的再生指数显示:CRF01_AE-1 簇的 R₀ 值为 4.205 7(95%CI: 1.946 8 ~ 6.985 6),明显大于 CRF01_AE-2 簇的 2.921(95%CI: 1.569 5 ~ 4.439 1)(表 5),也说明 CRF01_AE-1 簇的传播速度要快于 CRF01_AE-2 簇。

表 5 北京 MSM 簇的 R₀ 值

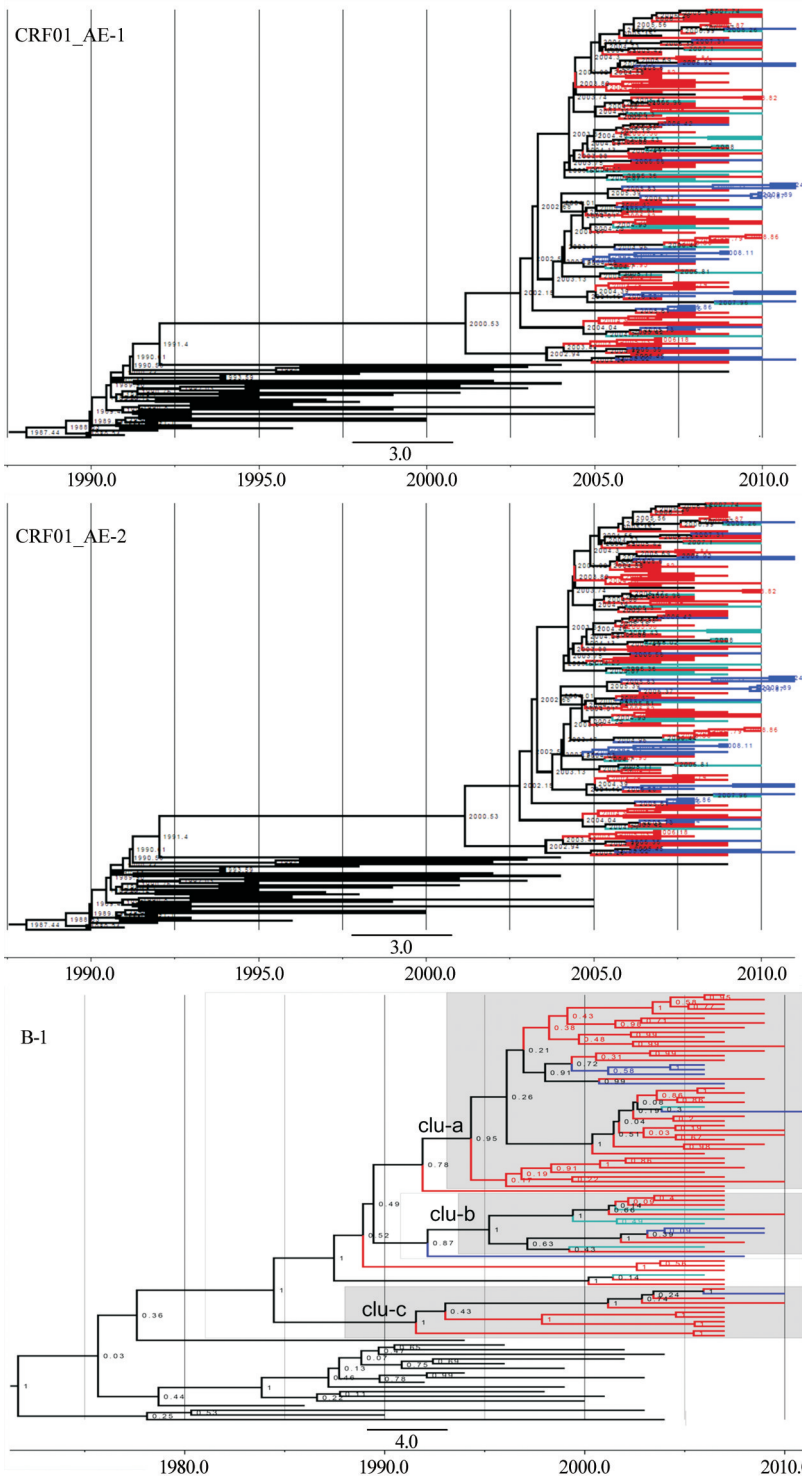
MSM 簇	\bar{x}	95%HPD
CRF01_AE-1	4.205 7	1.946 8 ~ 6.985 6
CRF01_AE-2	2.921	1.569 5 ~ 4.439 1
B-1	6.452 7	2.923 9 ~ 10.694 3

讨 论

本文利用 Bayesian 合并理论、系统发育等生物信息学方法对北京 MSM 人群中 HIV-1 流行情况进行分析,这种基于序列的分析方法可以减小抽样误差导致的结果偏倚,更深层次的挖掘该人群中 HIV-1 流行特点。合并理论是一个分析子代与祖先关系的模型,在大群体中依靠少量样本推断遗传谱系的分布以及群体历史,同时作为一个非连续的至简的假设自然进化的遗传谱系模型在 Bayesian 分析中常作为先验使用^[9, 11-12]。Bayesian Evolutionary Analysis by Sampling Trees (BEAST) 是一款基于 Bayesian 合并理论利用 MCMC 算法分析基因序列的软件平台^[13-14]。本文运用 BEAST 分析北京 MSM 人群中 HIV-1 的流行及进化特征,通过北京 MSM 人群的基因序列推断这个群体的进化历史以及群体动态。

男男性行为是 HIV 传播的主要高危行为之一,针对 MSM 人群的防控对有效控制 HIV 播散有重要意义。我国 MSM 人群估计超过 1 800 万人^[15],而且该人群中 HIV-1 感染率高达 6.5%^[16],阐明该人群中 HIV 的亚型分布、传播方式和流行趋势可以为我国艾滋病防控提供重要信息。分子流行病学研究显示我国主要流行 HIV-1 毒株为 CRF07_BC、CRF08_BC、CRF01_AE 以及 B' 亚型。早期研究表明,我国 MSM 人群中主要流行毒株为 CRF07_BC、CRF01_AE 以及 B 亚型,B 亚型毒株为优势毒株。本研究发现:CRF01_AE 是北京 MSM 人群中流行的 HIV-1 主要基因型(63.7%),其所占比例显著高于 B 亚型(28.3%)。在本研究中,系统进化分析显示 B 亚型毒株传入北京 MSM 人群的时间较早(20 世纪 90 年代初期),但增长速度较慢,而且在 2005 年左右 B 亚型毒株在北京 MSM 人群中开始处于平稳状态;CRF01_AE 亚型毒株则出现快速增长,并最终取代 B 亚型毒株成为优势毒株,有力佐证了之前 Wang 等^[17]的研究结论。

20 世纪 90 年代初期 CRF01_AE 亚型毒株由越南、缅甸经性传播与静脉吸毒传播进入我国云南省、广西壮族自治区,然后主要通过异性传播向东南沿海和西南边境扩散^[18-22]。性传播是 CRF01_AE 亚型



注:红色树枝为北京 MSM、蓝色树枝为非北京地区 MSM、蓝绿色树枝为北京其他传播途径;灰色底纹标注 3 次输入事件为 clu-a、clu-b、clu-c,后验概率 $\geq 95\%$

图 2 BEAST 1.7.5 构建 MCC 树,推断 CRF01_AE-1、CRF01_AE-2、B-1 北京 MSM 簇 tMRCA

毒株最主要的传播方式。本研究中北京 MSM 序列全位于 CRF01_AE-1 簇与 CRF01_AE-2 簇,说明该簇之中其他人群与北京 MSM 人群联系紧密存在流行病学联系,特别是异性性传播人群,提示毒株可能

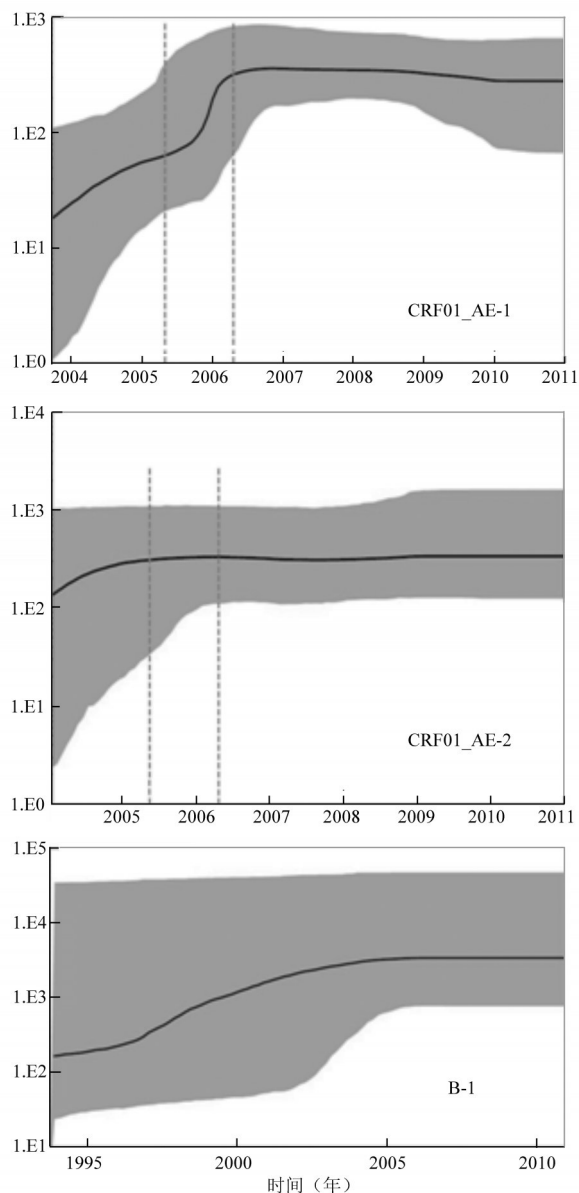
通过异性性传播向普通人群扩散。CRF07_BC 簇中北京 MSM 的序列与来自其他传播途径的 HIV 序列交错在一起,提示 CRF07_BC 毒株在 MSM 人群中尚未形成局部的快速传播。我国 MSM 人群由于受道德观念、家庭压力、社会意识等影响,部分人群呈现双性恋,增加了普通人群感染 HIV-1 的风险,使得防控形势也更加复杂。

MSM 人群与其他艾滋病高危人群不同,在其人群内传播已不受地域限制。研究发现以北京 MSM 人群为主的 HIV 毒株簇中也包含辽宁、河北、河南、安徽、江苏等地 MSM 人群,以省份为单位划分的空间已经不足以完全区分 MSM 人群特征,MSM 人群的这种迁徙特征加大了 HIV-1 统筹防控的难度。针对毒株簇的深入分析显示:尽管 CRF01_AE-1 簇与 CRF01_AE-2 簇主要由北京 MSM 人群组成(表 2),但 CRF01_AE-1 簇中北京 MSM 人群比例更高、异性传播人群比例更低,说明当地 MSM 人群更倾向于单性恋。根据对突变速率推算,CRF01_AE-1 簇突变速率明显高于 CRF01_AE-2 簇,说明该簇人群中 HIV-1 CRF01_AE 毒株受到的免疫压力更大,发生的传播事件更多。再生指数的计算则证实了这个推论,CRF01_AE-1 簇人群再生指数显著大于 CRF01_AE-2 簇,说明在取样的时间段内 CRF01_AE-1 簇中 HIV-1 CRF01_AE 毒株产生了更大的流行。群体动态重建中 CRF01_AE-1 簇人群在 2005—2007 年间发生快速上升,印证了 CRF01_AE-1 簇感染人群较 CRF01_AE-2 簇增长迅速的推论。综上,深入分析 CRF01_AE-1 簇人群的流行病学特点并对其进行有针对性的

行为干预,对减少北京市 MSM 人群中 HIV 的传播有重要意义。

参 考 文 献

[1] Ministry of Health of the People's Republic of China, UNAIDS,



注:虚线之间为两簇同一时间段内群体动态变化情况

图3 BEAST 1.7.5 重建 CRF01_AE-1、CRF01_AE-2、B-1 北京 MSM 簇群体动态

World Health Organization. 2011 estimates for the HIV/AIDS epidemic in China[J]. Chin J AIDS STD, 2012, 18(1): 1-5. (in Chinese)

中华人民共和国卫生部,联合国艾滋病规划署,世界卫生组织. 2011 年中国艾滋病疫情估计[J]. 中国艾滋病性病, 2012, 18(1): 1-5.

[2] Choi KH, Liu H, Guo YQ, et al. Emerging HIV-1 epidemic in China in men who have sex with men [J]. Lancet, 2003, 361(9375): 2125-2126.

[3] Li SW, Zhang XY, Li XX, et al. Detection of recent HIV-1 infections among men who have sex with men in Beijing during 2005-2006[J]. Chin Med J, 2008, 121(12): 1105-1108.

[4] Posada D. jModel Test: Phylogenetic model averaging [J]. Mol Biol Evol, 2008, 25(7): 1253-1256.

[5] Guindon S, Delsuc F, Dufayard JF, et al. Estimating maximum

likelihood phylogenies with phyML [M]//Posada D. Bioinformatics for DNA Sequence Analysis. Humana: Humana Press, 2009: 113-137.

[6] Guindon S, Dufayard JF, Lefort V, et al. New algorithms and methods to estimate maximum-likelihood phylogenies: assessing the performance of phyML 3.0 [J]. Syst Biol, 2010, 59(3): 307-321.

[7] Drummond AJ, Ho SYW, Phillips MJ, et al. Relaxed phylogenetics and dating with confidence [J]. PLoS Biol, 2006, 4(5): e88.

[8] Suchard MA, Weiss RE, Sinsheimer JS. Bayesian selection of continuous-time Markov chain evolutionary models [J]. Mol Biol Evol, 2001, 18(6): 1001-1013.

[9] Drummond AJ, Rambaut A, Shapiro B, et al. Bayesian coalescent inference of past population dynamics from molecular sequences [J]. Mol Biol Evol, 2005, 22(5): 1185-1192.

[10] Stadler T, Kouyos R, Von Wyl V, et al. Estimating the basic reproductive number from viral sequence data [J]. Mol Biol Evol, 2012, 29(1): 347-357.

[11] Drummond A, Pybus OG, Rambaut A. Inference of viral evolutionary rates from molecular sequences [J]. Adv Parasitol, 2003, 54: 331-358.

[12] Wakeley J. Coalescent theory has many new branches [J]. Theor Popul Biol, 2013, 87: 1-4.

[13] Drummond AJ, Rambaut A. BEAST: Bayesian evolutionary analysis by sampling trees [J]. BMC Evol Biol, 2007, 7(1): 214-218.

[14] Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, et al. Bayesian Phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7 [J]. Mol Biol Evol, 2012, 29(8): 1969-1973.

[15] Shang H, Xu JJ, Han XX, et al. Bring safe sex to China [J]. Nature, 2012, 485(7400): 576-577.

[16] Ministry of Health of the People's Republic of China. 2012 China AIDS response progress report [R]. Beijing: Other Organisations and Agencies, 2012.

[17] Wang WH, Xu JQ, Jiang SL, et al. The dynamic face of HIV-1 subtypes among men who have sex with men in Beijing, China [J]. Curr HIV Res, 2011, 9(2): 136-139.

[18] Liao HN, Tee KK, Hase S, et al. Phylodynamic analysis of the dissemination of HIV-1 CRF01_AE in Vietnam [J]. Virology, 2009, 391(1): 51-56.

[19] Chen J, Young NL, Subbarao S, et al. HIV type 1 subtypes in Guangxi province, China, 1996 [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 1999, 15(1): 81-84.

[20] Yu XF, Chen J, Shao YM, et al. Two subtypes of HIV-1 among injection-drug users in southern China [J]. Lancet, 1998, 351(9111): 1250.

[21] Cheng HH, Zhang JP, Capizzi J, et al. HIV-1 subtype E in Yunnan, China [J]. Lancet, 1994, 344(8927): 953-954.

[22] Xing H, Liang H, Wan ZY, et al. Distribution of recombinant human immunodeficiency virus type-1 CRF01_AE strains in China and its sequence variations in the env V3-C3 region [J]. Chin J Prev Med, 2004, 38(5): 300-304. (in Chinese)

邢辉, 梁浩, 万卓越, 等. 中国 CRF01_AE 亚型人类免疫缺陷病毒毒株的分子流行病学研究 [J]. 中华预防医学杂志, 2004, 38(5): 300-304.

(收稿日期: 2015-02-10)

(本文编辑: 王岚)