

# 艾滋病病毒1型CRF01\_AE毒株的过去、现在和将来

李敬云

100071 北京,军事医学科学院微生物流行病学研究所艾滋病检测中心

通信作者:李敬云, Email:lijy@nic.bmi.ac.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.04.001

**【摘要】** CRF01\_AE是我国目前流行的主要HIV-1毒株,具有独特的流行病学特征。本文从该毒株的发现起源与命名、在国内外的流行过程、参与形成的重组毒株以及致病性等方面进行介绍,并讨论了与流行病学特征密切相关的社会和生物学因素。

**【关键词】** 艾滋病病毒,1型; CRF01\_AE亚型; 基因亚型; 重组

**基金项目:** 国家科技重大专项(2012ZX10001002)

**Vision on the past, present and future of HIV-1 CRF01\_AE** Li Jingyun

HIV Test Center, Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Science, Beijing 100071, China

Corresponding author: Li Jingyun, Email: lijy@nic.bmi.ac.cn

**【Abstract】** CRF01\_AE has been the major HIV-1 strain circulating in China with unique epidemiological features. In this paper, this strain is fully described on its origination, nomenclature and the feature of circulation, nationally and globally. Data on the related pathogenesis and combination with other strains are also described. In the end, social and biological factors associated with the characteristics are discussed.

**【Key words】** HIV-1; CRF01\_AE subtype; Subtype; Recombinant

**Fund program:** National Science and Technology Major Project of China (2012ZX10001002)

CRF01\_AE属于HIV-1的M群,是首个被确认的HIV-1流行重组毒株,在我国广泛流行。自从1988年在泰国发现该毒株,20多年来对它的认识随研究方法和技术的进步而逐渐清晰,其流行和演变是社会和生物学因素综合作用的结果。了解这个毒株的起源和进化对于理解HIV-1的流行规律,进而有效防控具有重要意义。

## 一、CRF01\_AE的发现、命名和起源

自从1983年分离出HIV-1,就发现其具有高度的基因多态性<sup>[1-2]</sup>。通过对病毒基因序列的分析,发现在进化树上欧洲/北美地区的序列与非洲地区的序列分开形成不同的进化簇,据此将HIV-1分为欧洲/北美株和非洲株<sup>[3]</sup>。此后,随着序列的积累,发现在进化树上病毒的env序列存在多个彼此间几乎等距的进化支,1992年将这些进化支命名为A、B、C、D、E、F基因型,此前的欧洲/北美株被称为B亚型<sup>[4]</sup>。1992年,对在泰国发现的E亚型毒株进行分析,发现其env基因为E亚型,gag基因却是A亚型,推断可能

为嵌合的重组体<sup>[5]</sup>。1996年进行了全长基因组序列分析,证实其为A和E亚型的重组体(A/E),env、vif、vpr是E亚型,gag和pol、tat、rev、vpu、5' nef和大部分LTR是A亚型<sup>[6]</sup>,病毒颗粒的膜外区为E亚型,膜内部分为A亚型<sup>[7]</sup>。泰国毒株(93TH253.3)和中非共和国的毒株(90CR402.1)具有相同的基因组嵌合结构,提示二者有共同的起源。1998年提出HIV-1流行重组体(Circulating recombinant forms, CRF)的概念<sup>[8]</sup>,指出它是已流行的HIV-1重组毒株,判断标准是至少测定了2个毒株的全长基因组序列;测序的毒株具有相同的基因组结构并与已知的不同;至少在2个没有流行病学联系的个体发现了该病毒。满足这些标准的当时有4个重组毒株(A/E、A/G、A/G/I和A/B),A/E是首个确定基因组嵌合结构的,被编为第1号,命名为CRF01\_AE。当时并没有发现纯的E亚型序列,尽管现在HIV的基因序列已极大丰富了,仍未找到纯的E亚型全长基因组序列。按照惯例,这种没有全长祖先序列的毒株属于“Unclassified

(U)”, CRF01\_AE应该是CRF01\_AU。1999年9月,在新墨西哥州圣菲研究所(Santa Fe Institute)举行的HIV-1系统分类和命名会议上,通过专家投票表决,决定仍然使用CRF01\_AE这个名称,目的是尽可能与已有的命名一致,避免混乱<sup>[9]</sup>。

1988年,在泰国发现当地流行2类HIV-1毒株,一类在当时属于北美/欧洲株,另一类与之前描述的均不同,这是最早描述的E亚型即CRF01\_AE毒株<sup>[5]</sup>。1994—1995年,多项在泰国的研究均发现当地只存在E亚型和B亚型<sup>[10-12]</sup>。1989—1999年,在泰国约75万HIV感染者中,90%左右感染的是彼此之间高度相关的E亚型毒株,显示出奠基效应,并与中非共和国和喀麦隆的E亚型病毒高度相似。而当时在非洲地区发现的毒株却十分复杂。1993年在中非共和国发现了A、E、C和D 4种基因亚型的毒株<sup>[13]</sup>。1997年,发现所有当时已知亚型的HIV-1毒株在刚果民主共和国都有流行,A亚型的流行率最高(46%~69%)、C/D/G/H亚型的流行率为7%~9%、F/J/K/CRF01\_AE的流行率是2%~4%<sup>[14]</sup>。

泰国与中非的毒株具有相同的基因组结构及共同的起源,泰国流行的毒株主要是CRF01\_AE和B亚型,未发现A亚型。而非洲地区的HIV-1毒株具有高度的基因多态性,多种毒株共同流行。推测CRF01\_AE的重组发生于E与A亚型同时流行的非洲地区。系统进化分析证实该毒株于20世纪70年代起源于中非,于80年代传入泰国<sup>[6]</sup>。

## 二、CRF01\_AE的流行和进化

1. CRF01\_AE在全球的流行:CRF01\_AE是成功流行的HIV-1重组病毒,在全球广泛传播,北美、欧洲、非洲中部和西部、亚洲地区和澳大利亚都有流行,约占全球流行HIV-1毒株的5%<sup>[15]</sup>。CRF01\_AE是在东南亚地区流行的主要毒株,约占79%<sup>[15]</sup>。在东南亚各国所占的比例分别是97.2%(柬埔寨)、75.0%(印度尼西亚)、60.7%(马来西亚)、19.6%(缅甸)、12.3%(菲律宾)、66.8%(新加坡)、89.7%(泰国)和20.1%(日本)<sup>[16]</sup>。而在欧洲和北美地区,B亚型毒株占绝对优势,CRF01\_AE的流行很少。2004—2011年在美国采样的标本中,CRF01\_AE只占0.2%,均与旅游和移民有关<sup>[17]</sup>。在欧洲地区和以色列,2002—2005年采样的标本中B亚型占66.12%,CRF01\_AE的比例是4.0%<sup>[18]</sup>。

非洲地区是CRF01\_AE全球流行和扩散的源头,以性旅游著称的泰国对这个毒株从东南亚地区到欧洲和北美地区的长距离扩散及全球流行发挥了

中心作用,这是由于泰国具有与亚洲其他国家、欧洲和北美地区密切联系的性活动网络;欧洲和北美地区主要是CRF01\_AE的输入地<sup>[19]</sup>。

2. CRF01\_AE在中国的流行:1990年,在云南暗娼中首次发现我国的E亚型毒株<sup>[20]</sup>。随后,在福建<sup>[21]</sup>、广西<sup>[22]</sup>、深圳<sup>[23]</sup>等地的静脉吸毒(Intravenous Drug User, IDU)和经性感染人群中陆续发现。此后20多年,CRF01\_AE在我国流行呈上升态势,全国3次分子流行病学调查的结果,CRF01\_AE在我国HIV感染者中所占的比例由1996—1998年的9.6%上升至2002—2003年的15.54%和2007—2008年的27.5%。不同途径感染人群有显著差异,2007—2008年,在IDU、异性和同性传播感染人群中所占比例分别为21.2%、39.8%、55.8%<sup>[24-25]</sup>。CRF01\_AE在我国不同地区呈不同的流行过程。在广东省,CRF01\_AE在HIV感染者中所占的比例从2004年的40.7%<sup>[26]</sup>上升至2009年的66.9%<sup>[27]</sup>;在上海市,随着MSM感染者比例的上升,CRF01\_AE由2003年的不到20%<sup>[28]</sup>增至2006年的40%以上<sup>[29]</sup>以及2009—2013年的60%以上<sup>[30]</sup>;在广西壮族自治区,2006年前后HIV的传播途径由IPU转变为异性传播为主<sup>[31]</sup>,CRF01\_AE也成为绝对优势的毒株,2009—2013年占比近80%<sup>[32-33]</sup>;在北京市,MSM人群中流行的HIV-1毒株2006年前后由欧美B亚型为主转变为CRF01\_AE为主,2007年以来这个毒株的比例保持在约50%~60%<sup>[34-35]</sup>;在福建省,1987—2010年CRF01\_AE一直是优势毒株,比例大约为70%~80%<sup>[36-37]</sup>,近几年呈现下降的趋势<sup>[38]</sup>;在云南省,CRF01\_AE的流行一直维持较低的水平(约20%)<sup>[39-40,33]</sup>,但近几年在当地MSM中,CRF01\_AE成为优势毒株,比例达到60%以上<sup>[41]</sup>。

近年来,在全国新报告的HIV感染者中,MSM所占比例快速增长,从2005年的0.7%增至2009年的10.0%和2014年的25.8%<sup>[42]</sup>。同时,MSM中HIV-1毒株的种类也发生了显著变化,在全国13个省(市)的研究发现,CRF01\_AE的比例由2009年的55.4%下降至2014年的43.5%,CRF07\_BC由25.6%上升至40.1%,欧美B亚型则由16.0%下降至3.8%<sup>[42]</sup>。

CRF01\_AE毒株在我国进化为几个显著的流行簇,意味着感染这个毒株的人群间存在复杂的传播关系,但对流行簇的数目和特征尚未有一致的结论。在辽宁省,CRF01\_AE占2008—2010年MSM人群中新近感染者的84%,分为2个流行簇<sup>[43]</sup>。2009—2011年对中国9个城市(沈阳、北京、济南、上

海、南京、成都、长沙、昆明、东莞)583名MSM人群中HIV感染者的研究,发现CRF01\_AE占62.1%,分为2个流行簇,估计分别在1999年和2001年传入该人群,有显著的奠基效应<sup>[44]</sup>。2002—2010年收集的全国范围408条CRF01\_AE的gag基因片段进行系统进化分析,发现其分为4个进化簇<sup>[45]</sup>。对75条我国CRF01\_AE的近似全长基因组序列的研究确定了7个流行簇<sup>[46]</sup>,其中1、2、3簇主要在南部和西南部的异性和吸毒人群中流行,4、5簇主要在北方的MSM人群中流行,6和7簇只是在2名东南和西南的异性途径感染者中发现,所有CRF01\_AE流行簇都是在1990年代由东南亚地区传入中国的。2004—2011年发现6名日本MSM携带中国MSM人群中的CRF01\_AE毒株,证实中国MSM人群中CRF01\_AE毒株已经传到日本<sup>[47]</sup>。

三、CRF01\_AE毒株参与形成的重组毒株

CRF01\_AE本身是流行重组毒株,在传播过程中又作为母株参与形成了其他HIV-1重组毒株。在已确认的74个HIV-1的流行重组毒株中,由CRF01\_AE参与的有20个(27%)<sup>[48]</sup>,其中由2个以上毒株基因组嵌合形成的HIV-1 CRF(cpx)有5个,4个在非洲地区、1个在中国云南地区被发现和确认。CRF01\_AE与A1重组的CRF有1个,是在喀麦隆发现的。CRF01\_AE与B的CRF有14个,都是在中国或东南亚地区发现的(表1)。2009年以来在我国发现和确认的由CRF01\_AE参与的CRF毒株有

CRF65\_cpx、CRF55\_01B、CRF59\_01B、CRF67\_01B和CRF68\_01B。CRF65\_cpx首先在云南省西部异性人群中发现<sup>[49]</sup>,大约在2000年(1997—2003年)起源于云南省,在2007年(2005—2008年)传入北京市和安徽省<sup>[50]</sup>。CRF55\_01B大约于2000年(1996—2004年)起源于深圳市的MSM人群<sup>[51]</sup>,在全国7个省(市)HIV-1阳性MSM人群中的流行率约为1.95%(1.5%~12.5%),已广泛流行<sup>[52]</sup>。

除流行重组毒株以外,还发现大量尚未确认流行的CRF01\_AE参与独特重组型毒株(Unique Recombinant Forms, URF),包括CRF01\_AE毒株与B和/或C的重组以及与CRF07\_BC的二代重组。例如,在北京市MSM人群发现的含有11个断点的CRF01\_AE与B和C重组的毒株<sup>[53]</sup>,在吉林省异性人群中发现的CRF01\_AE/B'/C重组毒株<sup>[54]</sup>。在四川省MSM人群中发现的包含6个CRF07\_BC片段和5个CRF01\_AE片段的二代重组毒株<sup>[55]</sup>;在江苏省发现的含有10个嵌合片段的CRF01\_AE与CRF07\_BC的二代重组毒株<sup>[56]</sup>、在吉林省发现的断点位于vifenv和env的CRF01\_01AE与CRF07\_BC的二代重组毒株<sup>[57]</sup>等;在云南省南部<sup>[58]</sup>、北京市<sup>[59]</sup>和吉林省<sup>[60]</sup>MSM人群中都发现CRF01\_AE与B的重组毒株。2008—2009年在云南省的研究发现当地URF的比例为10.3%,以CRF01\_AE为骨架嵌入B和/或C片段的重组株约占25%,出现在性传播人群中的比例显著高于IDU人群(75.0% vs. 6.3%)<sup>[61]</sup>。

表1 CRF01\_AE参与形成的HIV-1流行重组毒株<sup>[48]</sup>

毒株	基因组结构	采样年份	采样地点	人群	
CRF01_AE与非B亚型的重组体	CRF13_cpx	01_AE/A/G/J/U, 7个嵌合片段	1996	喀麦隆	UN
	CRF27_cpx	G/H/U/J/K/A/01_AE, 11个嵌合片段	2002, 2004	刚果, 法国	MSM/HET
	CRF36_cpx	01_AE/02_AG/A/G, 11个嵌合片段	2000	喀麦隆	UN
	CRF37_cpx	01_AE/02_AG/A/G/U, 13个嵌合片段	2000	喀麦隆	UN
	CRF65_cpx	01_AE/B/C, 14个嵌合片段	2009, 2010, 2011	中国云南, 安徽	MSM/HET
CRF01_AE与B亚型的重组体	CRF22_01A1	01_AE/A1, 5个嵌合片段	2001—2002	喀麦隆	UN
	CRF15_01B	01_AE/B, 3个嵌合片段	1999	泰国	HET/IDU
	CRF33_01B	01_AE/B, 5个嵌合片段	2005	马来西亚	IDU/MSM/HET
	CRF34_01B	01_AE/B, 5个嵌合片段	1999—2000	泰国	IDU
	CRF48_01B	01_AE/B, 3个嵌合片段	2007	马来西亚	IDU
	CRF51_01B	01_AE/B, 5个嵌合片段	2011	新加坡	MSM/BIS
	CRF52_01B	01_AE/B, 5个嵌合片段	1996, 2000, 2003	泰国, 马来西亚	HET/BIS
	CRF53_01B	01_AE/B, 3个嵌合片段	2010—2011	马来西亚	UN
	CRF54_01B	01_AE/B, 6个嵌合片段	2007, 2008, 2009	马来西亚	HET/MSM/IDU
	CRF55_01B	01_AE/B, 5个嵌合片段	2010, 2011, 2011	中国	MSM
	CRF58_01B	01_AE/B, 7个嵌合片段	2009—2011	马来西亚	IDU
	CRF59_01B	01_AE/B, 5个嵌合片段	2011, 2010, 2009	中国	MSM
	CRF67_01B	01_AE/B, 3个嵌合片段	2011	中国安徽	MSM
	CRF68_01B	01_AE/B, 3个嵌合片段	2011	中国安徽	MSM
	CRF74_01B	01_AE/B, 9个嵌合片段	2010—2011	马来西亚	IDU

注:“UN”为不详;“MSM”为男男同性性行为者;“IDU”为静脉吸毒者;“HET”为异性途径感染者;“BIS”为双性途径感染者

除亚型间重组以外,CRF01\_AE之间存在高频率的型内重组。我国流行的CRF01\_AE约54.9%起源于型内重组,3个主要流行簇均起源于型内重组,存在奠基效应。说明与型间重组引发流行一样,型内重组也可引发大流行<sup>[62]</sup>。

#### 四、CRF01\_AE毒株的致病性

多项研究发现在MSM人群中流行的CRF01\_AE具有较强的致病性。一项多中心队列研究发现,CRF01\_AE呈X4嗜性的比例显著高于其他亚型(45.5% vs. 6.1%),与快速进展至艾滋病期(4.8年 vs. 6.4年)以及高病毒载量相关<sup>[63]</sup>。2008—2009年在中国上海市对276名新近感染HIV-1的MSM研究,发现感染CRF01\_AE者的基线CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞(CD<sub>4</sub>)计数显著低于感染CRF07\_BC者,提示CRF01\_AE与CD<sub>4</sub>计数的快速降低和病程的快速进展相关<sup>[30]</sup>。随后,2009—2013年在上海市对更大样本(1 265例)新诊断HIV感染的MSM研究进一步证实了该结果<sup>[64]</sup>。2002—2007年在新加坡发现感染CRF01\_AE比感染非CRF01\_AE的患者CD<sub>4</sub>计数下降的速率每年多58拷贝/mm<sup>3</sup>,从血清抗体阳转到接受抗病毒治疗的时间早1.8年<sup>[65]</sup>。

#### 五、与CRF01\_AE流行相关的社会和生物学因素分析

1. 高效的性传播网络是CRF01\_AE快速流行的主要原因:奠基者效应(founder effect)是少数个体决定其后代基因频率的效应。HIV的起源<sup>[66]</sup>和重点传播均起源于奠基效应。CRF01\_AE的流行也存在显著的奠基效应,包括在泰国的流行、中国MSM人群中的流行和型内重组体的流行等。传染病病原体的传播与社会因素密切相关,传染源加上能够实现的传播途径才能导致流行。HIV的流行与性活动网络有密切关系,最初的感染者必须是身处HIV性传播网络中,才能有效形成病毒流行簇。我国MSM人群中相当比例的人同时存在商业性伴、偶然性伴、固定性伴和女性性伴,性伴类型和社会活动网络极为复杂。如2012年在上海市的研究,13.9%的MSM在过去的6个月内与女性性伴发生过性行为,69.3%曾主动寻求与男性发生性行为,48.6%与偶然性伴发生过多次男男性行为,部分研究对象在6个月内性伴数多达50个<sup>[67]</sup>。在这种复杂的性活动网络中,传入的CRF01\_AE可快速传播形成大的流行簇。

2. CRF01\_AE参与的大量重组毒株储备了未来流行的种子:HIV-1经性传播经常发生双重感染,两个不同的病毒同时或先后感染同一个体,在一个细

胞内复制,在反转录过程中发生模板转换而产生携带不同亲本毒株基因片段的重组病毒<sup>[68]</sup>。HIV-1基因重组非常频繁,估计每个复制周期每个基因组至少发生2.8次重组<sup>[69]</sup>。重组是病毒进化的主要驱动力,可使其保持基因组的多态性并增加遗传多样性,获得更强的复制适应性、快速逃逸免疫反应,从而在更大的环境选择压力下得以生存。

艾滋病病毒感染者/艾滋病患者及其高危人群之间无保护的性行为是我国HIV-1亚型多样化的“孵化器”和“加速器”<sup>[70]</sup>。在以CRF01\_AE为优势、多种毒株共同流行的背景下,极易产生CRF01\_AE与CRF07\_BC和/或B的重组毒株,如前所述,在我国及东南亚地区发现了大量CRF01\_AE参与的CRF和URF毒株,我国CRF01\_AE的主要流行簇也起源于CRF01\_AE的型内重组毒株。一般来说,重组体比其亲本毒株具有更高的复制适应性、更强的致病性和传播能力<sup>[71]</sup>。但是,众多CRF01\_AE参与形成的重组毒株,尽管有的已在很多地区发现流行,但都还没有形成重要的或优势的毒株。可能的原因:一是重组只是产生了新型重组病毒的种子,还缺乏将这些种子带进肥沃土壤的事件,也就是没有进入活跃的性传播网络;二是CRF01\_AE型内重组毒株实际上已经取代其亲本成为优势毒株了,只不过目前的研究和分析手段只能发现型间重组而难以检出型内重组。

3. 对CRF01\_AE毒株的流行趋势需要密切监测:HIV的毒力可随着时间推移而衰退<sup>[72]</sup>,这是由于病毒长期流行适应人体环境,获得逃逸免疫反应能力的同时付出了复制效率降低的代价。研究发现MSM人群中流行的CRF01\_AE毒力较强,从这个角度看,似乎MSM人群中的CRF01\_AE还比较年轻。但大量分子进化研究显示CRF01\_AE在MSM人群中的流行已处于平台稳定期或呈下降趋势,可能已是强弩之末,而之前主要在IDU人群中流行的CRF07\_BC毒株<sup>[73]</sup>也出现在MSM人群中,正在上升并且成簇<sup>[74]</sup>,说明MSM与IDU人群之间存在密切关系,随着HIV的传播转变为以性途径为主,CRF07\_BC毒株逐渐适应了黏膜感染途径,并由在MSM人群中的传播而出现了第二个流行波;未来CRF01\_AE在MSM人群中是继续下降还是维持目前水平,取决于几个因素:一是携带CRF01\_AE和CRF07\_BC毒株人群的性活动网络紧密和活跃程度;二是这两个毒株的传播和适应性;三是抗病毒治疗减少传播的作用和效果。

综上所述,CRF01\_AE的故事还远没有结束,需要加强监测和生物学研究,针对流行特征实施干预,有效遏制HIV的传播。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Alizon M, Montagnier L. Genetic variability in human immunodeficiency viruses [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1987, 511: 376-384. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb36266.x.
- [2] Alizon M, Wain-Hobson S, Montagnier L, et al. Genetic variability of the AIDS virus: Nucleotide sequence analysis of two isolates from African patients [J]. *Cell*, 1986, 46(1): 63-74. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90860-3.
- [3] Smith TF, Srinivasan A, Schochetman G, et al. The phylogenetic history of immunodeficiency viruses [J]. *Nature*, 1988, 333(6173): 573-575. DOI: 10.1038/333573a0.
- [4] Louwagie J, McCutchan FE, Peeters M, et al. Phylogenetic analysis of gag genes from 70 international HIV-1 isolates provides evidence for multiple genotypes [J]. *AIDS*, 1993, 7(6): 769-780. DOI: 10.1097/00002030-199306000-00003.
- [5] McCutchan FE, Hegerich PA, Brennan TP, et al. Genetic variants of HIV-1 in Thailand [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1992, 8(11): 1887-1895. DOI: 10.1089/aid.1992.8.1887.
- [6] Gao F, Robertson DL, Morrison SG, et al. The Heterosexual Human Immunodeficiency Virus Type 1 Epidemic in Thailand is Caused by an Intersubtype (A/E) Recombinant of African Origin [J]. *J Virol*, 1996, 70(10): 7013-7029.
- [7] Carr JK, Salminen MO, Koch C, et al. Full-length sequence and mosaic structure of a human immunodeficiency virus type 1 isolate from Thailand [J]. *J Virol*, 1996, 70(9): 5935-5943.
- [8] Carr JK, Foley BT, Leitner T, et al. Reference sequences representing the principal genetic diversity of HIV-1 in the pandemic [EB/OL]. <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/COMPENDIUM/1998/III/Carr.pdf>. DEC.1998.
- [9] Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, et al. HIV-1 nomenclature proposal a reference guide to HIV-1 classification [EB/OL]. <http://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/pdf/1999/4/nomenclature.pdf>. DEC.1999.
- [10] Subbarao S, Limpakarnjanarat K, Mastro TD, et al. HIV type 1 in Thailand, 1994-1995: persistence of two subtypes with low genetic diversity [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1998, 14(4): 319-327. DOI: 10.1089/aid.1998.14.319.
- [11] Kalish ML, Baldwin A, Raktham S, et al. The evolving molecular epidemiology of HIV-1 envelope subtypes in injecting drug users in Bangkok, Thailand: implications for HIV vaccine trials [J]. *AIDS*, 1995, 9(8): 851-857. DOI: 10.1097/00002030-199508000-00004.
- [12] Foy HM, Kunanusont C, Kreiss JK, et al. HIV-1 subtypes and male-to-female transmission in Thailand [J]. *Lancet*, 1995, 345(8957): 1078-1083. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90818-8.
- [13] Murphy E, Korber B, Georges-Courbot MC, et al. Diversity of V3 region sequences of human immunodeficiency viruses type 1 from the central African Republic [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1993, 9(10): 997-1006. DOI: 10.1089/aid.1993.9.997.
- [14] Vodral N, Peeters M, Mulanga-Kabeya C, et al. Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M genetic diversity in the democratic republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in central Africa [J]. *J Virol*, 2000, 74(22): 10498-10507. DOI: 10.1128/JVI.74.22.10498-10507.
- [15] Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, et al. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007 [J]. *AIDS*, 2011, 25(5): 679-689. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328342ff93.
- [16] Lau KA, Wang B, Saksena NK. Emerging trends of HIV epidemiology in Asia [J]. *AIDS Rev*, 2007, 9(4): 218-229.
- [17] Pyne MT, Hackett Jr J, Holzmayr V, et al. Large-scale analysis of the prevalence and geographic distribution of HIV-1 Non-B variants in the United States [J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(8): 2662-2669. DOI: 10.1128/JCM.00880-13.
- [18] Abecasis AB, Wensing AM, Paraskevis D, et al. HIV-1 subtype distribution and its demographic determinants in newly diagnosed patients in Europe suggest highly compartmentalized epidemics [J]. *Retrovirology*, 2013, 10(1): 7. DOI: 10.1186/1742-4690-10-7.
- [19] Angelis K, Albert J, Mamais I, et al. Global dispersal pattern of HIV type 1 subtype CRF01\_AE: A genetic trace of human mobility related to heterosexual sexual activities centralized in Southeast Asia [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(11): 1735-1744. DOI: 10.1093/infdis/jiu666.
- [20] Cheng H, Zhang J, Capizzi J, et al. HIV-1 subtype E in Yunnan, China [J]. *Lancet*, 1994, 344(8927): 953-954. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)92304-3.
- [21] 严延生, 陈舸, 邵一鸣, 等. 福建省 HIV-1 流行毒株的基因序列测定和亚型分析 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2000, 20(5): 458-461. DOI: 10.3760/j.issn.0254-5101.2000.05.028.
- [22] Yan YS, Chen G, Shao YM, et al. Subtype and sequence analysis of the C2-V3 region of gp120 gene among HIV-1 strains in Fujian province [J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2000, 20(5): 458-461. DOI: 10.3760/j.issn.0254-5101.2000.05.028.
- [22] 刘伟, 陈杰, 李志军, 等. 广西 HIV-1 基因亚型流行分布研究 [J]. *广西预防医学*, 1999, 5(3): 129-132. DOI: 10.3969/j.issn.1673-758X.1999.03.001.
- [23] Liu W, Chen J, Li ZJ, et al. Study on epidemiological distribution of HIV-1 subtype in Guangxi [J]. *Guangxi J Prev Med*, 1999, 5(3): 129-132. DOI: 10.3969/j.issn.1673-758X.1999.03.001.
- [23] 冯铁建, 邵一鸣, 李良成, 等. 深圳市 HIV-1 E 亚型感染毒株的分子流行病学分析 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2000, 14(4): 330-332. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2000.04.007.
- [23] Feng TJ, Shao YM, Li LC, et al. Molecular epidemiology analysis of HIV-1 subtype E strains found in Shenzhen [J]. *Chin J Exp Clin Virol*, 2000, 14(4): 330-332. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2000.04.007.
- [24] 宁传艺, 何翔, 冯毅, 等. 中国 HIV-1 主要基因型分布和流行特征研究进展 [J]. *中华预防医学杂志*, 2013, 47(11): 1060-1062. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624-2013.11.019.
- [24] Ning CY, He X, Feng Y, et al. Epidemiological features of and research progress of HIV-1 genotypes distribution in China [J]. *Chin J Prev Med*, 2013, 47(11): 1060-1062. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624-2013.11.019.
- [25] He X, Xing H, Ruan YH, et al. A comprehensive mapping of HIV-1 genotypes in various risk groups and regions across China based on a nationwide molecular epidemiologic survey [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47289. DOI: 10.1371/journal.pone.0047289.
- [26] 颜瑾, 王玉, 李杰, 等. 艾滋病病毒 1 型流行株分子流行病学调查 [J]. *中国公共卫生*, 2005, 21(1): 90-91. DOI: 10.3321/j.issn:1001-0580.2005.01.051.
- [26] Yan J, Wang Y, Li J, et al. Molecular Epidemiological

- Investigation on HIV-1 Epidemic Strain [J]. *Chin J Public Health*, 2005, 21 (1) : 90-91. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-0580.2005.01.051.
- [27] Chen S, Cai WP, He JY, et al. Molecular epidemiology of human immunodeficiency virus type 1 in Guangdong Province of Southern China [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (11) : e48747. DOI: 10.1371/journal.pone.0048747.
- [28] Zhong P, Kang LY, Pan QC, et al. Identification and distribution of HIV type 1 genetic diversity and protease inhibitor resistance-associated mutations in Shanghai, P. R. China [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 34 (1) : 91-101. DOI: 10.1097/00126334-200309010-00014.
- [29] Zhong P, Pan QC, Ning Z, et al. Genetic diversity and drug resistance of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) strains circulating in Shanghai [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, 23(7) : 847-856. DOI: 10.1089/aid.2006.0196.
- [30] Li XY, Xue YL, Cheng H, et al. HIV-1 Genetic diversity and its impact on baseline CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T cells and viral loads among recently infected men who have sex with men in Shanghai, China [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6) : e0129559. DOI: 10.1371/journal.pone.0129559.
- [31] 黄绍标, 张联庆, 姜春华, 等. 广西艾滋病病毒流行病学分析 [J]. *广西医学*, 2005, 27(7) : 1057-1058. DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2005.07.061.
- Huang SB, Zhang LQ, Jiang CH, et al. HIV epidemiological analysis in Guangxi [J]. *Guangxi Med J*, 2005, 27(7) : 1057-1058. DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2005.07.061.
- [32] 刘伟, 梁淑家, 杨进业, 等. 广西壮族自治区2008-2009年HIV-1流行毒株基因型及其分布 [J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34 (1) : 53-56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.01.013.
- Liu W, Liang SJ, Yang JY, et al. Distribution of HIV-1 subtypes in Guangxi Zhuang autonomous region, 2008-2009 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34 (1) : 53-56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.01.013.
- [33] Li L, Sun GQ, Liang SJ, et al. Different distribution of HIV-1 subtype and drug resistance were found among treatment naive individuals in Henan, Guangxi, and Yunnan province of China [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10) : e75777. DOI: 10.1371/journal.pone.0075777.
- [34] Li L, Han N, Lu JF, et al. Genetic characterization and transmitted drug resistance of the HIV Type 1 epidemic in men who have sex with men in Beijing, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2013, 29 (3) : 633-637. DOI: 10.1089/aid.2012.0281.
- [35] Dai LL, Li N, Wei FL, et al. Transmitted antiretroviral drug resistance in the men who have sex with men HIV patient cohort, Beijing, China, 2008-2011 [J]. *Viral Immunol*, 2014, 27 (8) : 392-397. DOI: 10.1089/vim.2014.0025.
- [36] 严延生, 翁育伟, 陈舸, 等. 福建省艾滋病感染的流行病学和病毒亚型之间相互关系的研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2001, 22 (6) : 428-431.
- Yan YS, Weng YW, Chen G, et al. Relationship between epidemiology of HIV-1 infection and HIV-1 subtypes in Fujian Province [J]. *Chin J Epidemiol*, 2001, 22(6) : 428-431.
- [37] 刘建芳, 严延生, 林勋, 等. 福建省HIV-1流行毒株基因分型与流行特征分析 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2006, 22 (7) : 601-608. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2006.07.002.
- Liu JF, Yan YS, Lin X, et al. Genetic subtype and epidemiological feature of HIV-1 circulating strains in Fujian Province [J]. *Chin J Zoonoses*, 2006, 22 (7) : 601-608. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2006.07.002.
- [38] 邓永岳, 张春阳, 严延生, 等. 福建省HIV-1新近感染者流行毒株基因亚型及其流行特征分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35 (6) : 714-719. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.06.022.
- Deng YY, Zhang CY, Yan YS, et al. Genetic subtype and epidemiological feature of HIV-1 circulating strains among recently infected patients in Fujian province [J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35 (6) : 714-719. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.06.022.
- [39] 李勇, 高玉红, 李峥, 等. 云南省2006年HIV-1流行毒株的基因测定和亚型分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2008, 29 (9) : 769-771. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2008.09.001.
- Li Y, Gao YH, Li Z, et al. Analysis of gene sequence and subtype of HIV-1 epidemic strains in Yunnan Province in 2006 [J]. *Int J Lab Med*, 2008, 29 (9) : 769-771. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2008.09.001.
- [40] 杨绍敏, 李惠琴, 陈立力, 等. 云南省2008-2009年HIV-1病毒株亚型分布 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33 (8) : 836-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.08.018.
- Yang SM, Li HQ, Chen LL, et al. HIV-1 subtype and the distribution in Yunnan province [J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33 (8) : 836-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.08.018.
- [41] Chen M, Ma YL, Su YZ, et al. HIV-1 genetic characteristics and transmitted drug resistance among men who have sex with men in Kunming, China [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1) : e87033. DOI: 10.1371/journal.pone.0087033.
- [42] Li Z, Liao LJ, Feng Y, et al. Trends of HIV subtypes and phylogenetic dynamics among young men who have sex with men in China, 2009-2014 [J]. *Sci Rep*, 2015, 5 : 16708. DOI: 10.1038/srep16708.
- [43] An MH, Han XX, Xu JJ, et al. Reconstituting the epidemic history of HIV strain CRF01\_AE among men who have sex with men (MSM) in Liaoning, Northeastern China: implications for the expanding epidemic among MSM in China [J]. *J Virol*, 2012, 86(22) : 12402-12406. DOI: 10.1128/JVI.00262-12.
- [44] Han XX, An MH, Zhang M, et al. Identification of 3 distinct HIV-1 founding strains responsible for expanding epidemic among men who have sex with men in 9 Chinese cities [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 64(1) : 16-24. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3182932210.
- [45] Ye JR, Xin RL, Yu SG, et al. Phylogenetic and temporal dynamics of human immunodeficiency virus type 1 CRF01\_AE in China [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1) : e54238. DOI: 10.1371/journal.pone.0054238.
- [46] Feng Y, He X, Hsi JH, et al. The rapidly expanding CRF01\_AE epidemic in China is driven by multiple lineages of HIV-1 viruses introduced in the 1990s [J]. *AIDS*, 2013, 27 (11) : 1793-1802. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328360db2d.
- [47] Kondo M, Lemey P, Asno T, et al. Emergence in Japan of an HIV-1 variant associated with transmission among men who have sex with men (MSM) in China: first indication of the international dissemination of the Chinese MSM lineage [J]. *J Virol*, 2013, 87(10) : 5351-5361. DOI: 10.1128/JVI.02370-12.
- [48] HIV Sequence Database. HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs) [EB/OL]. <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>.
- [49] Feng Y, Wei HM, Hsi J, et al. Identification of a novel HIV Type 1 circulating recombinant form (CRF65\_cpx) composed of

- CRF01\_AE and subtypes B and C in Western Yunnan, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30 (6) : 598–602. DOI: 10.1089/aid.2013.0233.
- [50] Liu YJ, Gui T, Jia L, et al. Phylogenetic Analysis of HIV-1 CRF65\_CPX Reveals Yunnan Province Is Still a Source Contributing to the Spread of HIV-1 in China [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 70 (3) : e120–122. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000775.
- [51] Zhao J, Cai WD, Zheng CL, et al. Origin and outbreak of HIV-1 CRF55\_01B among MSM in Shenzhen, China [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 66 (3) : e65–67. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000144.
- [52] Han XX, Takebe Y, Zhang WQ, et al. A large-scale survey of CRF55\_01B from men-who-have-sex-with-men in China: implying the evolutionary history and public health impact [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18147. DOI: 10.1038/srep18147.
- [53] Yan J, Xin RL, Li Z, et al. CRF01\_AE/B/C, a novel drug-resistant HIV-1 recombinant in men who have sex with men in Beijing, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2015, 31 (7) : 745–748. DOI: 10.1089/aid.2015.0064.
- [54] Li XG, Ning CY, Chen YL, et al. Near full-length genome identification of a novel HIV-1 recombinant form (CRF01\_AE/B<sup>1</sup>/C) among heterosexuals in Jilin, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30 (7) : 695–700. DOI: 10.1089/aid.2013.0278.
- [55] Wei HM, Su L, Feng Y, et al. Near full-length genomic characterization of a novel HIV type 1 CRF07\_BC/01\_AE recombinant in men who have sex with men from Sichuan, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2013, 29 (8) : 1173–1176. DOI: 10.1089/aid.2013.0104.
- [56] Guo H, Guo D, Wei JF, et al. First detection of a novel HIV type 1 CRF01\_AE/07\_BC recombinant among an epidemiologically linked cohort of IDUs in Jiangsu, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2009, 25 (4) : 463–467. DOI: 10.1089/aid.2008.0250.
- [57] Feng Y, Li XG, Zang XH, et al. Identification of a novel HIV-1 second-generation recombinant form (CRF01\_AE/CRF07\_BC) in Jilin, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30 (8) : 819–822. DOI: 10.1089/aid.2014.0071.
- [58] Chen M, Ma YL, Duan S, et al. Genetic diversity and drug resistance among newly diagnosed and antiretroviral treatment-naïve HIV-infected individuals in western Yunnan: a hot area of viral recombination in China [J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12 (1) : 382. DOI: 10.1186/1471-2334-12-382.
- [59] Li Z, Li J, Feng Y, et al. Genomic characterization of two novel HIV-1 unique (CRF01\_AE/B) recombinant forms among men who have sex with men in Beijing, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2015, 31 (9) : 921–925. DOI: 10.1089/aid.2015.0076.
- [60] Li XG, Feng Y, Yang Y, et al. Near full-length genome sequence of a novel HIV-1 recombinant form (CRF01\_AE/B) detected among men who have sex with men in Jilin Province, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30 (7) : 701–705. DOI: 10.1089/aid.2014.0008.
- [61] Li L, Chen LL, Yang SM, et al. Recombination form and epidemiology of HIV-1 unique recombinant strains identified in Yunnan, China [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (10) : e46777. DOI: 10.1371/journal.pone.0046777.
- [62] Jia L, Gui T, Li L, et al. A considerable proportion of CRF01\_AE strains in China originated from circulating intrasubtype recombinant forms (CIRF) [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15 (1) : 528. DOI: 10.1186/s12879-015-1273-5.
- [63] Li YJ, Han Y, Xie J, et al. CRF01\_AE subtype is associated with X4 tropism and fast HIV progression in Chinese patients infected through sexual transmission [J]. *AIDS*, 2014, 28 (4) : 521–530. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000125.
- [64] Li XS, Xue YL, Zhou LM, et al. Evidence that HIV-1 CRF01\_AE is associated with low CD4<sup>+</sup> T cell count and CXCR4 Co-receptor usage in recently infected young men who have sex with men (MSM) in Shanghai, China [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2) : e89462. DOI: 10.1371/journal.pone.0089462.
- [65] Ng OT, Lin L, Laeyendecker O, et al. Increased rate of CD4<sup>+</sup> T-cell decline and faster time to antiretroviral therapy in HIV-1 subtype CRF01\_AE infected seroconverters in Singapore [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (1) : e15738. DOI: 10.1371/journal.pone.0015738.
- [66] Faria NR, Rambaut, Suchard MA, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations [J]. *Science*, 2014, 346 (6205) : 56–61. DOI: 10.1126/science.1256739.
- [67] 张永, 石国政, 殷方兰, 等. 上海市 MSM 人群拥有性伴情况及其性行为特征 [J]. *中国艾滋病性病*, 2012, 18 (11) : 720–723, 727.  
Zhang Y, Shi GZ, Yin FL, et al. Study on MSM's sex partners and sexual behaviors characteristics in Shanghai [J]. *Chin J AIDS STD*, 2012, 18 (11) : 720–723, 727.
- [68] Delviks-Frankenberry K, Galli A, Nikolaitchik O, et al. Mechanisms and factors that influence high frequency retroviral recombination [J]. *Viruses*, 2011, 3 (9) : 1650–1680. DOI: 10.3390/v3091650.
- [69] Neher RA, Leitner T. Recombination rate and selection strength in HIV intra-patient evolution [J]. *PLoS Comput Biol*, 2010, 6 (1) : e1000660. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000660.
- [70] 汪宁, 钟平. 中国 HIV 分子流行病学 30 年 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36 (6) : 541–546. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.001.  
Wang N, Zhong P. Molecular epidemiology of HIV in China: 1985–2015 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36 (6) : 541–546. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.001.
- [71] Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, et al. The challenge of HIV-1 subtype diversity [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (15) : 1590–1602. DOI: 10.1056/NEJMra0706737.
- [72] Jefferys RJ. Evidence for HIV weakening over time [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112 (17) : E2118. DOI: 10.1073/pnas.1502380112.
- [73] 苏迎盈, 刘慧鑫, 吴静, 等. 中国 HIV-1 基因亚型分布及流行趋势 [J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35 (10) : 1164–1168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.10.020.  
Su YY, Liu HX, Wu J, et al. Distribution of HIV-1 genotypes in China: a systematic review [J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35 (10) : 1164–1168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.10.020.
- [74] Li XG, Zang XH, Ning CY, et al. Molecular epidemiology of HIV-1 in Jilin province, northeastern China: emergence of a new CRF07\_BC transmission cluster and intersubtype recombinants [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10) : e110738. DOI: 10.1371/journal.pone.0110738.

(收稿日期: 2016-01-05)

(本文编辑: 王岚)