

柳州市 1998—2012 年新发现 HIV 基因亚型变化及 HIV 感染者首次 CD₄⁺T 淋巴细胞计数比较

曹志强¹ 杨文敏² 朱秋映² 蓝光华² 沈智勇² 梁淑家² 李剑军² 陈欢欢²

冯毅¹ 何翔³ 廖玲洁¹ 邢辉¹ 阮玉华¹ 邵一鸣⁴

¹中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心, 北京 102206; ²广西壮族自治区疾病预防控制中心, 南宁 530028; ³广东省公共卫生研究院, 广州 511430; ⁴北京大学医学部 100191

曹志强和杨文敏对本文有同等贡献

通信作者: 阮玉华, Email: ruanyuhua92@163.com; 邵一鸣, Email: yshao@bjmu.edu.cn

【摘要】 目的 分析柳州市 1998—2012 年新发现 HIV 基因亚型变化, 比较 HIV 感染者首次 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 (CD₄), 为艾滋病防治提供参考依据。方法 选取我国艾滋病综合防治信息系统中 1998—2012 年柳州市新发现 HIV 感染者, 对其血浆进行 RNA 提取、扩增、测序和分型。采用 Cochran-Armitage 趋势检验法分析 HIV 基因亚型变化的趋势, 采用 Wilcoxon 秩和检验法分析比较 HIV 感染者的首次 CD₄。结果 研究对象共有 1 877 例 HIV 感染者。1998—2012 年, CRF01_AE、CRF01_AE(Cluster 1) 和 CRF07_BC 亚型构成比分别从 78.4%(76/97) 上升至 91.5%(1 441/1 574)、63.9%(62/97) 上升至 74.0%(1 164/1 574) 和 17.5%(17/97) 下降至 4.6%(72/1 574), 趋势性检验差异均有统计学意义 ($Z=4.632, P<0.001$; $Z=2.455, P=0.014$; $Z=-5.943, P<0.001$)。CRF01_AE(Cluster 1)、CRF01_AE(Cluster 2)、CRF07_BC 和 CRF08_BC 亚型 HIV 感染者首次 CD₄ 的中位数及四分位数间距分别是 230 (83~375)、215 (48~351)、365 (254~503) 和 334 (206~479) 个/μl。CRF01_AE(Cluster 1) 和 CRF01_AE(Cluster 2) 亚型 HIV 感染者的首次 CD₄ 均 < CRF07_BC 亚型 ($Z=-4.795, P<0.001$; $Z=-4.238, P<0.001$)。结论 1998—2012 年柳州市新发现 HIV 感染者以 CRF01_AE 亚型为主并呈上升趋势, 其首次 CD₄ 较低, 且新发现 CRF01_AE 亚簇的种类在增加, 其亚簇构成比存在变化趋势。

【关键词】 HIV-1; 基因亚型; CD₄⁺T 淋巴细胞计数

基金项目: 广西医药卫生自筹经费计划课题 (Z20170126); 广西壮族自治区科学技术厅 (桂科 AB16380213); 国家自然科学基金 (81460510, 81360442); 广西八桂学者艾滋病防控关键技术岗位专项

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.05.017

HIV genetic subtypes and comparison of the first CD₄⁺T cell counts in newly diagnosed HIV infected patients in Liuzhou, 1998–2012

Cao Zhiqiang¹, Yang Wenmin², Zhu Qiuying², Lan Guanghua², Shen Zhiyong², Liang Shujia², Li Jianjun², Chen Huanhuan², Feng Yi¹, He Xiang³, Liao Lingjie¹, Xing Hui¹, Ruan Yuhua¹, Shao Yiming⁴

¹National Center for ADIS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; ²Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530028, China; ³Guangdong Provincial Institute of Public Health, Guangzhou 511430, China; ⁴Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Cao Zhiqiang and Yang Wenmin contributed equally to the article

Corresponding authors: Ruan Yuhua, Email: ruanyuhua92@163.com; Shao Yiming, Email: yshao@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the change trend of HIV genetic subtypes and compare the first CD₄⁺T cell counts of newly diagnosed HIV infected patients in Liuzhou from 1998 to 2012, and

provide a reference for AIDS prevention and control. **Methods** Newly diagnosed HIV-infected patients from 1998 to 2012 in Liuzhou were selected through national HIV/AIDS comprehensive response information management system. Their plasma samples were used for RNA gene extraction, amplification, sequencing and genotyping. Cochran-Armitage trend test was used to analyze the ratio trend of genetic subtypes and phylogenetic clusters of HIV and Wilcoxon Rank Sum Test was used to compare the first CD₄⁺T cell counts (CD₄) of the different subtype HIV infected patients. **Results** A total of 1 877 newly diagnosed HIV infected patients were included in the study. From 1998 to 2012, the proportions of CRF01_AE and CRF01_AE (Cluster 1) increased from 78.4% (76/97) to 91.5% (1 441/1 574), from 63.9% (62/97) to 74.0% (1 164/1 574), and the proportion of CRF07_BC decreased from 17.5% (17/97) to 4.6% (72/1 574), respectively ($Z=4.632, P<0.001$; $Z=2.455, P=0.014$; $Z=-5.943, P<0.001$). The median and interquartile range of the first CD₄ of the patients infected with subtype CRF01_AE (Cluster 1), CRF01_AE (Cluster 2), CRF07_BC and CRF08_BC were 230 (83–375), 215 (48–351), 365 (254–503) and 334 (206–479) cell/ μ l, respectively. The first CD₄ levels of the patients infected with subtype CRF01_AE (Cluster 1) or CRF01_AE (Cluster 2) were significantly lower than those of CRF07_BC ($Z=-4.795, P<0.001$; $Z=-4.238, P<0.001$). **Conclusion** The genetic subtypes of HIV were mainly CRF01_AE in newly diagnosed HIV-infected patients and this subtype proportion was in increase and the first CD₄ levels of the patients were low in Liuzhou during 1998 to 2012.

【Key words】 HIV-1; Genetic subtypes; CD₄⁺T cell counts

Fund programs: Guangxi Medical and Health Topics of Self-financing Project (Z20170126); Guangxi Science and Technology Bureau (Guike AB16380213); National Natural Science Foundation of China (81460510, 81360442); Guangxi Bagui Honor Scholarship
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.05.017

广西壮族自治区(广西)于1996年在吸毒人群中发现首例广西籍HIV感染者^[1-2]。相关研究表明,广西早期发现的HIV流行株有A、B'、C、E、CRF01_AE、CRF07_BC和CRF08_BC亚型,主要通过注射吸毒和有偿献血在各地传播^[2-4]。自2005年开始,HIV疫情呈现从静脉吸毒人群向性传播人群快速扩散的态势^[5],2006年异性性传播已成为当地HIV主要传播途径^[6]。揭示HIV亚型亚簇的变化趋势对于了解传播途径的改变和疫情防控有重要意义,国内少有基因亚型亚簇变化趋势的报道。此外,研究表明,CRF01_AE亚型与其他亚型相比,其HIV感染者CD₄⁺T淋巴细胞计数(CD₄)下降更快,疾病进展更快^[7-8]。HIV感染者抗病毒治疗前,如果基线CD₄水平较低,不利于抗病毒治疗后CD₄的恢复和人体免疫系统重建^[9]。目前少有不同亚型亚簇HIV感染者确诊后首次CD₄比较的相关研究报道。柳州市是广西艾滋病流行最严重地区之一,本研究分析1998—2012年柳州市新发现HIV基因亚型亚簇变化情况并比较其HIV感染者首次CD₄细胞计数,为艾滋病防控工作及相关科研提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:选取柳州市艾滋病综合防治信息系统1998—2012年全部新发现HIV感染者。纳入标准:①HIV感染者的社会人口学信息完整准确;②HIV感染者的基因亚型检测结果完整准确。排除

标准:母婴传播途径的HIV感染者。本研究通过中国CDC性病艾滋病预防控制中心伦理学委员会的审批(批号:X140617334)。

2. 研究方法和内容:本研究为多时间点的横断面研究,调查变量包括年龄、性别、文化程度、职业、婚姻状况、民族、传播途径、HIV发现报告年份、随访次数、随访日期、CD₄水平、CD₄检测日期、是否进行抗病毒治疗、开始抗病毒治疗日期等。

(1)样品采集:2008—2012年研究对象的血样是在当时确诊时获得的,来自免疫印迹试验确认后的剩余血样;1998—2007年研究对象的血样是2008—2012年随访期间获得的。样品-80℃冻存备用。

(2)基因扩增、测序和分型:提取病毒RNA,采用巢式PCR扩增gag基因片段(p17、p24, HBX2: 781~1861)和env基因片段(V3、V4, HBX2: 7002~7541),所用引物和条件参见已发表文献[10-11]。序列测序后使用Gene Codes公司的Sequencher 4.9软件进行拼接,然后用Bioedit软件进行序列比对和清理。获得的gag和env基因序列与HIV-1国际参考株比对后,用Mega 6.0软件构建Neighbor-joining进化树。其中CRF01_AE亚簇的划分和判定参考已发表文献介绍的方法^[12],将我国流行的CRF01_AE划分为7个亚簇(Cluster 1~Cluster 7)。亚型判别主要以gag基因为主,env基因为辅。Bootstrap校验共计500次,当与标准株形成进化簇且校验值>80%时确定为相应的亚型或亚簇。用Figtree 1.4.2软件展

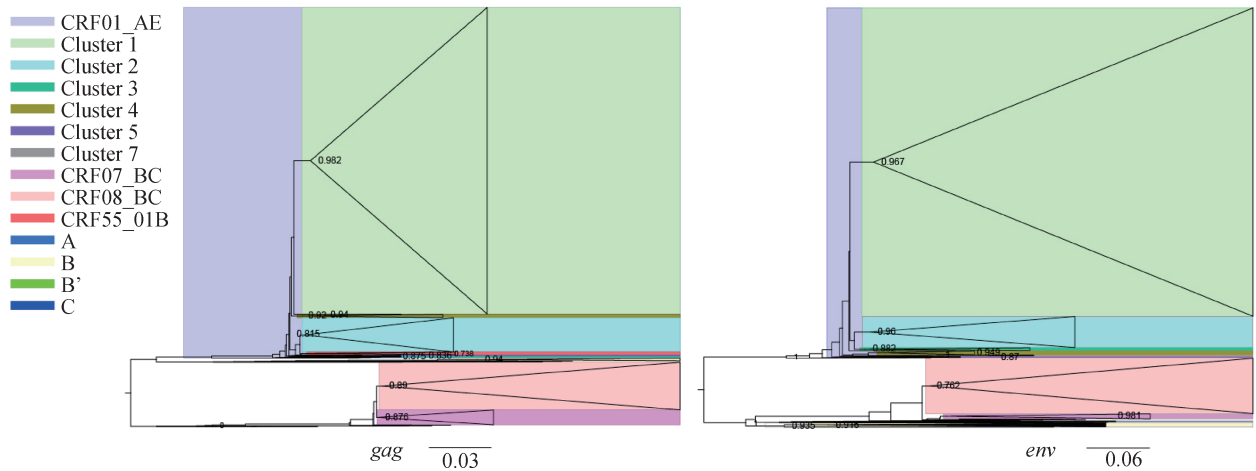


图1 1998—2012年柳州市 HIV-1 gag 基因和 env 基因系统进化树

示进化树结果。

(3)首次 CD₄:从柳州市艾滋病综合防治信息系统疫情随访库中,选取每 1 例 HIV 感染者确证后、未进行抗病毒治疗、首次检测的 CD₄ 作为首次 CD₄^[13-14]。

3. 统计学分析:应用 SAS 9.4 软件分析。采用 Coharan-Armitage 趋势检验,分析不同基因亚型感染者人数占当年新发现人数的比例在 1998—2006、2007—2010 年和 2011—2012 年 3 个时间段变化的趋势。采用 Wilcoxon 秩和检验,将 2011—2012 年 CRF01_AE (Cluster 1)、CRF01_AE (Cluster 2) 和 CRF08_BC 亚型 HIV 感染者的首次 CD₄ 分别与 CRF07_BC 亚型 HIV 感染者的首次 CD₄ 进行两两比较,采用 Bonferroni 法对 P 值进行调整。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 样品扩增及基因型判定结果:1998—2012 年柳州市共报告 2 114 例 HIV 感染者,全部进行抽样,共获得 2 114 份样本。其中 gag 基因扩增成功且测序合格率为 81.8%(1 730/2 114) (有效比对长度>950 bp)。env 基因扩增成功且测序合格率为 72.3%(1 529/2 114) (有效比对长度>530 bp)。判别亚型以 gag 基因为主、env 基因为辅,共判别获得 1 889 个亚型。见图 1。

2. 研究对象基本情况:将 1 889 例有基因序列的研究对象与 2 114 例全样本的社会人口学信息对比,差异无统计学意义。排除社会人口学信息和基因亚型信息不完整样本,最后纳入 1 877 例研究对象 (88.79%,1 877/2 114)。

研究对象年龄为(47.2±15.7)岁。男性为 71.4%(1 341/1 877),农民为 60.7%(1 139/1 877),小学或

初中文化程度为 82.7%(1 552/1 877),已婚为 61.5%(1 155/1 877),汉族为 56.8%(1 066/1 877),异性性传播为 86.9%(1 631/1 877)。见表 1。

3. 新发现 HIV 感染者基因亚型亚簇变化:与 1998—2006 年相比,2007—2010、2011—2012 年新发现 HIV 感染者确证血样中,依次新检出了 CRF01_AE 亚型 Cluster 3、Cluster 4、Cluster 5 和 Cluster 7 共 4 种亚簇。经 Coharan-Armitage 趋势检验发现,在 1998—2006、2007—2010 和 2011—2012 年 3 个时间段,CRF01_AE、CRF01_AE(Cluster 1)和 CRF07_BC 亚型感染者数占各时间段新发现数的比例随时间分别从 78.4%(76/97) 上升至 91.5%(1 441/1 574)、63.9%(62/97) 上升至 74.0%(1 164/1 574) 和 17.5%(17/97) 下降至 4.6%(72/1 574),趋势性检验结果显示,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

4. 主要 HIV 亚型感染者首次 CD₄ 比较:2011—2012 年 CRF01_AE(Cluster 1)、CRF01_AE(Cluster 2)、CRF07_BC 和 CRF08_BC 的 4 种亚型 HIV 感染者共 1 380 例,其中有首次 CD₄ 值共 1 031 例,将两者的社会人口学信息进行比较,差异无统计学意义,提示有首次 CD₄ 值的研究对象是全样本的无偏代表。首次 CD₄ 的中位数及四分位数间距分别是 230(83~375)、215(48~351)、365(254~503) 和 334(206~479) 个/μl。采用 Wilcoxon 秩和检验对 4 种基因型感染者的首次 CD₄ 进行两两比较,采用 Bonferroni 法调整 P 值。CRF01_AE (Cluster 1) 和 CRF01_AE (Cluster 2) 亚型 HIV 感染者的首次 CD₄ 均<CRF07_BC 亚型,差异均有统计学意义(均 P<0.05);CRF08_BC 亚型感染者首次 CD₄ 与 CRF07_BC 亚型相比,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

表1 1998—2012年柳州市新发现HIV感染者基本情况

特征	1998—2006年	2007—2010年	2011—2012年	合计	特征	1998—2006年	2007—2010年	2011—2012年	合计
年龄组(岁)					婚姻状况				
<30	7(7.2)	48(23.3)	192(12.2)	247(13.2)	未婚	37(38.1)	51(24.8)	291(18.5)	379(20.2)
30~	59(60.8)	81(39.3)	363(23.1)	503(26.8)	已婚	45(46.4)	130(63.1)	980(62.3)	1 155(61.5)
40~	24(24.8)	41(19.9)	298(18.9)	363(19.3)	离异/丧偶	13(13.4)	21(10.2)	299(19.0)	333(17.8)
50~	6(6.2)	16(7.8)	279(17.7)	301(16.0)	不详	2(2.1)	4(1.9)	4(0.2)	10(0.5)
≥60	1(1.0)	20(9.7)	442(28.1)	463(24.7)	民族				
性别					汉	67(69.1)	122(59.2)	877(55.7)	1 066(56.8)
男	73(75.3)	135(65.5)	1 133(72.0)	1 341(71.4)	壮	26(26.8)	72(35.0)	614(39.0)	712(37.9)
女	24(24.8)	71(34.5)	441(28.0)	536(28.6)	其他	4(4.1)	12(5.8)	83(5.3)	99(5.3)
文化程度					传播途径				
文盲	0(0.0)	2(1.0)	103(6.5)	105(5.6)	异性性传播	23(23.7)	135(65.5)	1 473(93.6)	1 631(86.9)
小学或初中	82(84.5)	161(78.1)	1 309(83.2)	1 552(82.7)	同性性传播	0(0.0)	4(2.0)	19(1.2)	23(1.2)
高中或以上	9(9.3)	35(17.0)	162(10.3)	206(11.0)	注射吸毒	57(58.8)	46(22.3)	50(3.2)	153(8.2)
不详	6(6.2)	8(3.9)	0(0.0)	14(0.7)	性传播+注射吸毒	4(4.1)	3(1.5)	7(0.4)	14(0.7)
职业					其他	13(13.4)	18(8.7)	25(1.6)	56(3.0)
农民	22(22.7)	74(35.9)	1 043(66.3)	1 139(60.7)	合计	97(5.2)	206(11.0)	1 574(83.9)	1 877(100.0)
其他	75(77.3)	132(64.1)	531(33.7)	738(39.3)					

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

表2 1998—2012年柳州市新发现感染者HIV亚型构成比的趋势性分析

HIV基因亚型	合计	1998—2006年	2007—2010年	2011—2012年	Z值	P值
CRF01_AE	1 696(90.3)	76(78.4)	179(86.9)	1 441(91.5)	4.632	<0.001
Cluster 1	1 369(72.9)	62(63.9)	143(69.4)	1 164(74.0)	2.455	0.014
Cluster 2	124(6.6)	6(6.2)	14(6.8)	104(6.6)	0.106	0.916
Cluster 3	2(0.1)	0(0.0)	1(0.5)	1(0.1)	-0.503	0.615
Cluster 4	17(0.9)	0(0.0)	5(2.4)	12(0.8)	-0.223	0.824
Cluster 5	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0.377	0.706
Cluster 7	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0.377	0.706
其他亚簇	182(9.7)	8(8.3)	16(7.8)	158(10.0)	0.914	0.361
CRF07_BC	110(5.9)	17(17.5)	21(10.2)	72(4.6)	-5.943	<0.001
CRF08_BC	48(2.5)	3(3.1)	5(2.4)	40(2.5)	-0.261	0.794
CRF55_01B	10(0.5)	1(1.0)	0(0.0)	9(0.6)	-0.132	0.895
A	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0.377	0.706
B	4(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.3)	0.756	0.450
B'	5(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	5(0.3)	0.845	0.398
其他亚型	3(0.2)	0(0.0)	1(0.5)	2(0.1)	0.193	0.847
合计	1 877(100.0)	97(100.0)	206(100.0)	1 574(100.0)		

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

表3 2011—2012年柳州市不同HIV亚型感染者的首次CD₄⁺T细胞计数(个/μl)比较

HIV基因亚型	样本例数	有首次CD ₄ 的例数	CD ₄ 的 \bar{x} (95%CI)	CD ₄ 的M(P ₂₅ ~P ₇₅)	与CRF07_BC比较	
					Z值	P值
CRF07_BC	72	61	384(327~441)	365(254~503)		
CRF01_AE(Cluster 1)	1 164	866	258(244~272)	230(83~375)	-4.795	<0.001
CRF01_AE(Cluster 2)	104	75	234(190~279)	215(48~351)	-4.238	<0.001
CRF08_BC	40	29	367(281~453)	334(206~479)	-0.384	1.000

讨论

本研究发现,柳州市1998—2006、2007—2010和2011—2012年3个阶段新发现HIV基因亚型以CRF01_AE为主,并呈上升趋势,成为该地区主要的HIV流行株。该HIV亚型在广西多见于异性性传播人群^[6],提示CRF01_AE亚型的HIV毒株通过异性性传播途径迅速扩散,成为当地构成比最大的流行

株。CRF07_BC亚型的HIV感染者构成比呈下降趋势,该HIV亚型在当地主要是注射吸毒传播途径^[2-3],其下降趋势可能与政府打击毒品交易有关,也可能与该重组株复制能力较低有关^[15]。本研究还发现,柳州市1998—2012年的A、B和B'亚型构成比低,CRF01_AE和CRF07_BC亚型构成比高;CRF01_AE亚簇的种类在增加,2007—2010、2011—2012年新发现HIV感染者确证血样中,新检出了CRF01_AE亚

型的 Cluster 3、Cluster 4、Cluster 5 和 Cluster 7 共 4 种亚簇。其中, Cluster 7 是第 1 次在广西 2011—2012 年新发现 HIV 感染者确证血样本中检出, 未见其他文献报道。对 2011—2012 年不同 HIV 基因亚型亚簇的 HIV 感染者首次 CD₄ 进行两两比较, CRF01_AE (Cluster 1) 亚簇感染者和 CRF01_AE (Cluster 2) 亚簇感染者首次 CD₄ 均低于 CRF07_BC 亚型感染者。CRF01_AE 亚型含有较高比例的 X4 趋化因子受体, 可导致感染者 CD₄ 快速下降^[7], 这可能是导致该亚型 HIV 感染者首次 CD₄ 较低的原因。CRF01_AE 亚型新发现 HIV 感染者首次 CD₄ 较低, 这会直接影响其抗病毒治疗前基线 CD₄, 较低的基线 CD₄ 不利于 HIV 感染者接受抗病毒治疗后 CD₄ 恢复和免疫水平重建^[9]。本研究选取 2011—2012 年新发现 HIV 基因亚型作为分析亚组, 避免不同报告年份的 HIV 确诊与首次 CD₄ 检测时间间隔分布不平衡造成混杂偏倚。

研究对象的 HIV 基因序列和首次 CD₄ 均存在缺失数据, 但本研究的样本量较大, 样本主要来自免疫印迹试验确认后的剩余血样, 抽样代表性较好, 抽样偏倚较小。此外, HIV 基因序列的缺失比例很低, 各亚型的 HIV 感染者首次 CD₄ 的缺失比例接近, 而且有基因序列和首次 CD₄ 的研究对象与全样本人群的社会人口学特征的差异无统计学意义, 故可视为随机缺失, 缺失不会对研究结果产生很大影响。

综上所述, 1998—2012 年柳州市新发现 HIV 感染者以 CRF01_AE 亚型为主并呈上升趋势, 其首次 CD₄ 较低, 且新发现 CRF01_AE 亚簇的种类在增加, 其亚簇构成比存在变化趋势, 为今后该地区艾滋病防治工作和相关研究提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Yu ES, Xie Q, Zhang K, et al. HIV infection and AIDS in China, 1985 through 1994 [J]. *Am J Public Health*, 1996, 86(8): 1116-1122. DOI: 10.2105/AJPH.86.8_Pt_1.1116.
- [2] 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. DOI: 10.1089/088922299311754.
- [3] Tee KK, Pybus OG, Li XJ, et al. Temporal and spatial dynamics of human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant forms 08_BC and 07_BC in Asia [J]. *J Virol*, 2008, 82(18): 9206-9215. DOI: 10.1128/JVI.00399-08.
- [4] 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. DOI: 10.1016/j.virol.2009.05.023.
- [5] Ruan YH, Cao XY, Qian HZ, et al. Syphilis among female sex workers in southwestern China: potential for HIV transmission [J]. *Sex Transm Dis*, 2006, 33(12): 719-723. DOI: 10.1097/01.olq.0000218881.01437.99.
- [6] Li L, Chen LL, Liang SJ, et al. Subtype CRF01_AE dominate the sexually transmitted human immunodeficiency virus type 1 epidemic in Guangxi, China [J]. *J Med Virol*, 2013, 85(3): 388-395. DOI: 10.1002/jmv.23360.
- [7] 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.000000000000125.
- [8] Li XY, Xue YL, Cheng H, et al. HIV-1 genetic diversity and its impact on baseline CD₄⁺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.
- [9] Kulkarni H, Okulicz JF, Grandits G, et al. Early postseroconversion CD₄ cell counts independently predict CD₄ cell count recovery in HIV-1-positive subjects receiving antiretroviral therapy [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 57(5): 387-395. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3182219113.
- [10] 辛若雷, 冯毅, 程春林, 等. 适用于中国 HIV-1 分型的 gag 基因引物及其应用 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(13): 876-880. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.13.004.
- Xin RL, Feng Y, Cheng CL, et al. Primers of gag gene for HIV-1 subtyping in China and application thereof in practice [J]. *Natl Med J China*, 2009, 89(13): 876-880. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.13.004.
- [11] 赵翠英, 李巧敏, 赵宏儒, 等. 河北省 HIV-1 流行株基因序列测定及亚型分析 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2010, 30(10): 914-918. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2010.10.009.
- Zhao CY, Li QM, Zhao HR, et al. Subtype and sequence analysis of the gag and env genes for HIV-1 strains isolated in Hebei province [J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2010, 30(10): 914-918. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2010.10.009.
- [12] 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.
- [13] 靳延丽, 廖清华, 刘丽萍, 等. 江西省 HIV 感染者/AIDS 人群首次 CD₄/CD₈ 淋巴细胞数分析研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24(6): 805-807.
- Jin TL, Liao QH, Liu LP, et al. Analysis of the first CD₄/CD₈ lymphocytes count in HIV infectors/AIDS population in Jiangxi [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2014, 24(6): 805-807.
- [14] 汤后林, 毛宇嵘, 肖瑶, 等. 2010 年全国新发现 HIV/AIDS 病例首次 CD₄ 检测现状分析 [J]. *中国艾滋病性病*, 2012, 18(4): 218-221, 233. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2012.04.008.
- Tang HL, Mao YR, Xiao Y, et al. Analysis of the first CD₄ count test of newly detected HIV/AIDS cases in 2010 [J]. *Chin J AIDS STD*, 2012, 18(4): 218-221, 233. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2012.04.008.
- [15] 中国疾病预防控制中心. 全国主要 HIV 毒株的基因变异和流行特征研究及数据库建立 [EB/OL]. (2011-04-26) [2018-09-01]. http://www.chinacdc.cn/kjxm/kjcg/201104/t20110426_42242.htm.
- Chinese Center for Disease Control and Prevention. Genetic variation and epidemiological characteristics of main HIV strains in China and the database establishment [EB/OL]. (2011-04-26) [2018-09-01]. http://www.chinacdc.cn/kjxm/kjcg/201104/t20110426_42242.htm.

(收稿日期: 2018-11-14)

(本文编辑: 斗智)