

# 德宏傣族景颇族自治州2017年HIV-1感染者 抗病毒治疗前耐药和病毒基因亚型研究

陈会超<sup>1</sup> 王继宝<sup>2</sup> 邢辉<sup>3</sup> 马艳玲<sup>1</sup> 段星<sup>2</sup> 戴洁<sup>1</sup> 金晓媚<sup>1</sup> 姚仕堂<sup>2</sup> 段松<sup>2</sup>  
陈敏<sup>1</sup>

<sup>1</sup>云南省疾病预防控制中心性病艾滋病防制所,昆明 650022; <sup>2</sup>德宏傣族景颇族自治州疾病预防控制中心艾滋病性病防治科,芒市 678400; <sup>3</sup>中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心病毒及免疫研究室,北京 102206

陈会超和王继宝对本文有同等贡献

通信作者:陈敏, Email:chenminyx@126.com; 段松, Email:dhdiansong@sina.com.cn

**【摘要】** 目的 了解德宏傣族景颇族自治州(德宏州)抗病毒治疗(ART)前的HIV-1感染者基因型和耐药株的流行水平。方法 2017年1—6月在德宏州收集初始ART的HIV-1感染者170例,扩增 $pol$ 基因,进行HIV-1基因分型和基因型耐药分析。结果 147份样品获得了 $pol$ 基因,通过进化分析,发现12种HIV-1基因型,居于前3位包括C亚型(29.9%, 44/147)、独特型重组形式(URFs)(27.2%, 40/147)和CRF01\_AE(19.7%, 29/147),还检测到了近年该地区新鉴定出的流行重组形式(CRFs),包括CRF62\_BC、CRF64\_BC、CRF86\_BC和CRF96\_cpx。基因型在异性性传播和注射吸毒传播人群中的分布差异有统计学意义。发现耐药突变的比例为8.8%(13/147)。注射吸毒的HIV-1感染者中耐药株的比例(25.0%, 8/32),高于异性性传播的HIV-1感染者(4.6%, 5/109)( $\chi^2=10.166, P=0.002$ )。结论 2017年德宏州初始ART的HIV-1感染者中病毒基因型高度复杂,HIV-1耐药株的流行达中度水平。

**【关键词】** 艾滋病病毒; 基因型; 耐药; 抗病毒治疗

基金项目:国家自然科学基金(81560327)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.08.020

## Study on HIV-1 genetics and drug resistance among HIV infected individuals who initiated antiretroviral therapy in Dehong Dai and Jingpo autonomous prefecture, 2017

Chen Huichao<sup>1</sup>, Wang Jibao<sup>2</sup>, Xing Hui<sup>3</sup>, Ma Yanling<sup>1</sup>, Duan Xing<sup>2</sup>, Dai Jie<sup>1</sup>, Jin Xiaomei<sup>1</sup>, Yao Shitang<sup>2</sup>, Duan Song<sup>2</sup>, Chen Min<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for AIDS/STD Control and Prevention, Yunnan Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650022, China; <sup>2</sup>Department of AIDS/STD Control and Prevention, Dehong Dai and Jingpo Autonomous Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Mangshi 678400, China; <sup>3</sup>Division of Research on Virology and Immunology, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Chen Huichao and Wang Jibao contributed equally to the article

Corresponding authors: Chen Min, Email: chenminyx@126.com; Duan Song, Email: dhdiansong@sina.com.cn

**【Abstract】 Objective** To understand the distribution of HIV-1 genotypes and the status of drug resistance among people living with HIV who had prepared to initiate antiretroviral therapy (ART) in Dehong Dai and Jingpo autonomous prefecture (Dehong). **Methods** A total of 170 adults with HIV were recruited in Dehong from January to June 2017, before initiating ART. HIV-1  $pol$  genes were amplified and used to analyze the HIV-1 genotypes and drug resistance. **Results** A total of 147 samples were successfully sequenced. Based on the phylogenetic analysis, 12 HIV-1 genotypes were found among the subjects, including three predominant genotypes such as subtype C (29.9%, 44/147), unique recombinant forms (URFs) (27.2%, 40/147) and CRF01\_AE (19.7%, 29/147). Circulating recombinant forms (CRFs) which were newly identified in this area in recent years were also found among these subjects, including CRF62\_BC, CRF64\_BC, CRF86\_BC and CRF96\_cpx. The distribution of HIV-1 genotypes between heterosexual transmission or intravenous drug use, showed statistical difference. Surveillance drug resistance mutations (SDRMs) were found among 8.8% (13/147) of the

subjects. Proportion of drug resistant strains among injecting drug users (25.0%, 8/32) was higher than that among those heterosexual transmitted individuals (4.6%, 5/109,  $\chi^2=10.166$ ,  $P=0.002$ ). **Conclusions** Among people living with HIV-1 who had prepared to initiate ART, their HIV-1 genetics were highly complicated, with moderate prevalence rate of HIV-1 drug-resistant strains.

**【Key words】** HIV; Genotype; Drug resistance; Antiretroviral therapy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81560327)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.08.020

随着我国艾滋病抗病毒治疗(ART)工作的快速推广和累计ART人数的增长,HIV-1耐药株的防控面临新的挑战。特别是在“3个90%”防治目标的背景下,需考虑ART前基线耐药对ART效果的影响。德宏傣族景颇族自治州(德宏州)是我国最早报告艾滋病疫情的地区,也是云南省艾滋病防治的重点地区。本研究旨在了解德宏州长期实施ART后,初始ART的HIV-1感染者病毒基因型和耐药株的流行水平,为控制HIV-1耐药株的流行提供参考依据。

## 对象与方法

1. 研究对象:2017年1—6月在德宏州招募年龄 $\geq 18$ 岁初始ART的HIV-1感染者,在提供书面知情同意后,按初始ART时间先后顺序入组,收集流行病学信息,并采集ART前的静脉全血。排除标准:以前接受过ART。

### 2. 检测方法:

(1)HIV-1 RNA提取:使用凯杰生物技术(上海)有限公司的QIAamp Viral RNA试剂盒,根据标准操作程序从140  $\mu$ l血浆样品中提取HIV-1病毒RNA。

(2)巢式PCR扩增*pol*基因:使用宝生物工程(大连)有限公司One Step RNA PCR Kit (AMV)试剂盒,进行反转录及第1轮PCR扩增,反应总体积25  $\mu$ l,引物为MAW26和RT21<sup>[1]</sup>。使用天根生化科技(北京)有限公司的2 $\times$ Taq PCR MasterMix试剂盒,进行第2轮PCR扩增反应,反应体系50  $\mu$ l,引物为PRO-1和RT20<sup>[1]</sup>。扩增产物长度为1.3 kb,包括蛋白酶(protease, PR)基因全长(1~99密码子)和反转录酶(reverse transcriptase, RT)基因1~300密码子。HIV-1 RNA提取和*pol*基因扩增由中国CDC性病艾滋病预防控制中心病毒免疫研究室完成。

(3)PCR扩增产物电泳鉴定和测序:使用1%琼脂糖凝胶电泳观察PCR产物条带,阳性样本送北京诺赛基因组研究中心有限公司纯化和测序。测序采用3个正向测序引物PROS3、RTAS、RTB和2个反向测序引物PROC1S、RT20S3<sup>[1]</sup>。

3. 序列分析:使用Gene Codes公司Sequencher

5.1软件进行序列拼接,Bioedit软件进行多序列比对和序列整理。用Mega 6.0软件构建Neighbor-joining (NJ)系统进化树。重组分析利用HIV database的RIP 3.0分析工具进行分析(<http://www.hiv.lanl.gov>)。所得序列利用HIV耐药数据库([hivdb.stanford.edu](http://hivdb.stanford.edu))的校正群体耐药分析工具[the calibrated population resistance (CPR) tool]在线分析<sup>[2]</sup>。

4. 统计学分析:使用SPSS 21.0软件进行统计学分析。计数资料采用例数、比例或构成比(%)描述,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 研究对象人口学特征:2017年1—6月在德宏州收集初始ART前的HIV-1感染者170例,采集血样。经扩增和测序,147份样本获得满足耐药分析的*pol*基因序列。获得序列的研究对象和总的研究对象在国籍、性别、年龄、民族、婚姻状况、感染途径和CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞计数(CD<sub>4</sub>)的差异无统计学意义。见表1。

获得*pol*基因序列的147份样本中,102例(69.4%)为2017年报告的HIV-1感染者,中国籍占91.2%(134/147),外籍占8.8%(13/147);男女性别比为2.5:1;年龄38.0(19~68)岁;汉族占48.3%(71/147),其他民族占51.7%(76/147)。婚姻状况,未婚者占32.0%(47/147),已婚者占42.9%(63/147),离异/丧偶者占25.1%(37/147)。传播途径以异性性传播为主(74.1%, 109/147),注射吸毒传播占21.8%(32/147),男男性传播占4.1%(6/147)。研究对象中,28.6%(42/147)为艾滋病患者。

2. 研究对象HIV-1基因型:利用*pol*基因序列构建系统进化树进行HIV-1基因分型(图1)。检测到了HIV-1的基因型,构成比从高到低依次为:C亚型(29.9%, 44/147)、URFs(27.9%, 41/147)、CRF01\_AE(19.0%, 28/147)、CRF07\_BC(4.8%, 7/147)、CRF64\_BC(4.8%, 7/147)、CRF08\_BC(4.1%, 6/147)、CRF55\_01B(3.4%, 5/147)、B亚型(2.7%, 4/147)、CRF86\_BC(1.4%, 2/147)、CRF59\_01B(0.7%,

表1 2017年德宏州HIV-1感染者与获得 $pol$ 基因的研究对象基本情况

人口学特征	样本例数	获得 $pol$ 基因的样本数	$\chi^2$ 值	$P$ 值
国籍			0.031	1.000
中国	154	134		
外籍	16	13		
性别			0.004	1.000
男	122	105		
女	48	42		
年龄组(岁)			0.236	0.997
$\leq 20$	4	4		
21~	43	39		
31~	53	44		
41~	46	40		
$\geq 51$	24	20		
民族			0.009	1.000
汉	83	71		
其他	87	76		
婚姻状况			0.286	0.850
未婚	59	47		
已婚有配偶	71	63		
离异或丧偶	40	37		
感染途径			0.416	0.820
异性性传播	122	109		
注射吸毒传播	42	32		
男男性传播	6	6		
CD <sub>4</sub> (个/ $\mu$ l)			0.561	0.912
$< 200$	44	42		
200~	47	41		
350~	39	34		
$\geq 500$	40	30		

1/147)、CRF62\_BC (0.7%, 1/147) 和 CRF96\_cpx (0.7%, 1/147)。在URFs中,主要为BC重组,占82.9%(34/41),其他包括CRF01\_AE/C(7.3%, 3/41)、CRF01\_AE/B(7.3%, 3/41)和CRF01\_AE/BC(2.4%, 1/41)。

HIV-1基因型的分布在国籍、性别、年龄、民族、婚姻状况和CD<sub>4</sub>的差异无统计学意义。但C亚型在注射吸毒传播中的比例(53.1%, 17/32)高于在异性性传播人群中的比例,差异有统计学意义(24.8%, 27/109;  $\chi^2=9.264, P=0.003$ ), CRF01\_AE主要在异性性传播人群中检测到(24.8%, 27/109),在注射吸毒者中未检测到。见表2。

3. HIV-1基因型耐药水平:147例样品中,发现耐药突变的比例为8.8%(13/147)。其中11例携带针对非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)的耐药位点,耐药位点包括K103N(6.1%, 9/147)、V106M(1.4%, 2/147)、G190S(0.7%, 1/147)和K101E(0.7%, 1/147)。3例携带针对核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)的耐药位点,耐药位点包括M184V(0.7%, 1/

147)、L74I(0.7%, 1/147)和T69D(0.7%, 1/147)。在异性性传播和注射吸毒的HIV-1感染者中检测到了耐药突变,并且注射吸毒的HIV-1感染者的耐药株的比例(25.0%, 8/32)高于异性性传播的HIV-1感染者(4.6%, 5/109,  $\chi^2=9.997, P=0.002$ )。

## 讨 论

1989年德宏州在注射吸毒人群中发现146例HIV-1感染者,成为国内最早成批发现HIV-1感染者的地区<sup>[3]</sup>。B亚型和C亚型通过注射吸毒人群进入德宏州<sup>[4-5]</sup>,大量重组后,再经过毒品运输路线传播到国内其他地区,包括现在广泛流行的CRF07\_BC和CRF08\_BC<sup>[6]</sup>。因艾滋病流行时间长,德宏州HIV-1基因变异复杂,中缅边境地区成为HIV-1基因重组的热点地区,其显著的特点之一是URFs在HIV-1感染者中的比例较高<sup>[7]</sup>。不少URFs形成于1990年代初期<sup>[6]</sup>,长期在人群中流行,构成了复杂的HIV-1基因库,在此基础上逐渐形成了CRFs。近几年在德宏州进一步鉴定出了9种CRFs(CRF57\_BC、CRF62\_BC、CRF64\_BC、CRF65\_cpx、CRF78\_cpx、CRF86\_BC、CRF87\_cpx、CRF88\_BC和CRF96\_cpx)<sup>[8-14]</sup>,而与德宏州临近的缅甸北部地区发现了2种CRFs(CRF82\_cpx和CRF83\_cpx)<sup>[15]</sup>。本研究发现了12种HIV-1基因型,种类超过以往调查,包括5种新发现的CRFs。值得注意的是,本研究发现的基因分型为CRF96\_cpx的HIV-1感染者是2004年确证的,而HIV-1基因分型为CRF64\_BC的感染者中也有2004—2006年确证的,提示虽然这些CRFs是近年才鉴定出来的,但其实际形成时间要早得多。由于德宏州地区HIV-1基因型的复杂性,需要进一步开展研究,这对于认识HIV-1基因重组的特征具有重要的意义。对于已经发现的CRFs需进一步分析其病毒学和免疫学特征,以指导预防和治疗措施的制定。

本研究发现,异性性传播和注射吸毒传播途径中,HIV-1基因型的分布存在差异,和以往报道一致<sup>[16]</sup>,CRF01\_AE主要分布在性传播人群,在注射吸毒人群中并没检测到。CRF01\_AE早期主要分布在云南省西部地区,逐渐向东部扩散<sup>[7]</sup>。C亚型早期主要通过注射吸毒人群从印度传入德宏州,2016年德宏州新报告HIV-1感染者基因亚型主要集中在C、URFs和CRF01\_AE亚型<sup>[17]</sup>。注射吸毒的HIV-1感染者中C亚型的比例较高,这与当地HIV-1疫情的起源和流行背景相关。本研究为调查ART前人群耐

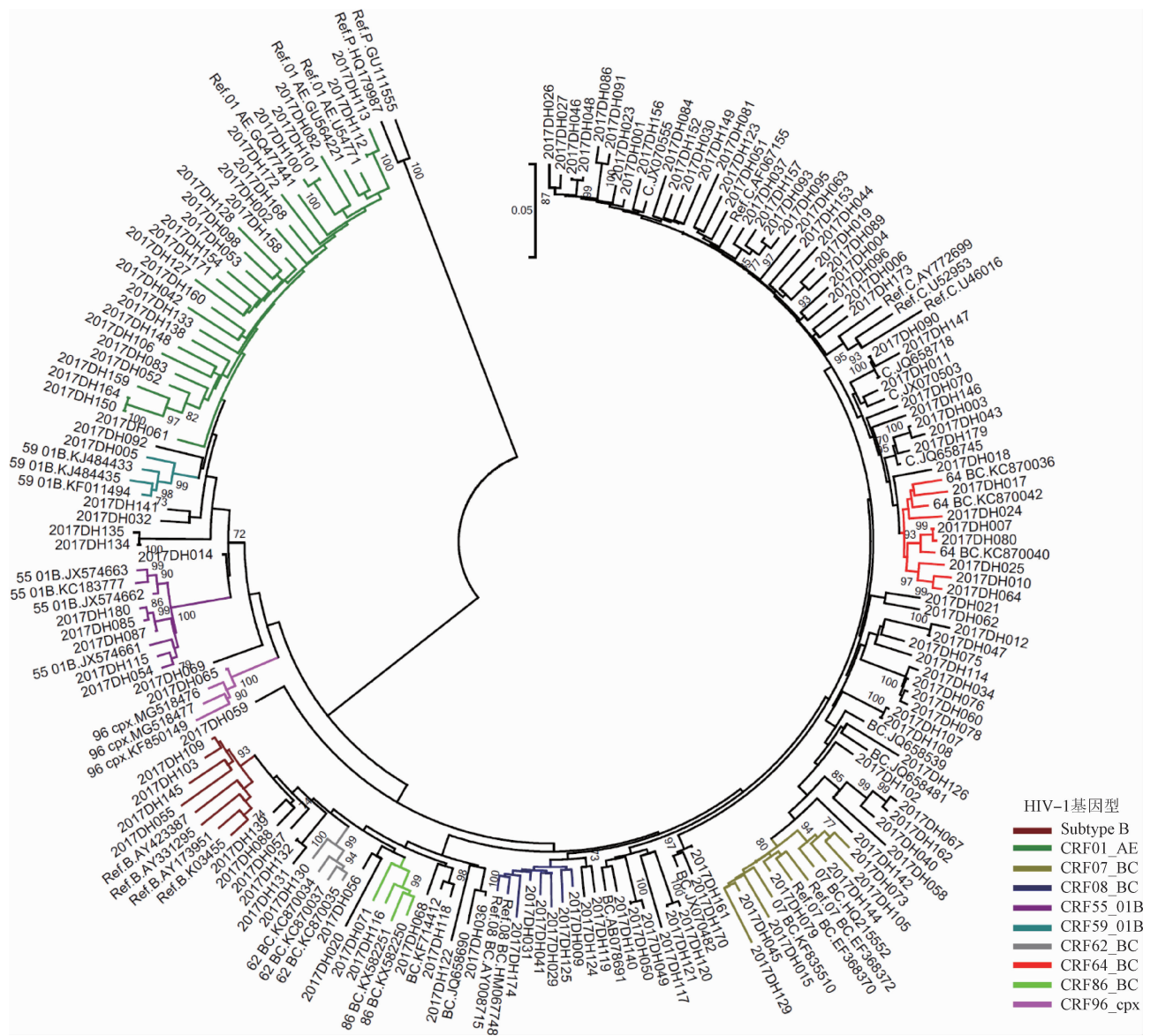


图1 2017年德宏州HIV-1感染者抗病毒治疗前HIV-1 pol基因进化树

药株的流行水平,选择了 pol 基因,但德宏州艾滋病流行时间较长,边境地区传播复杂,如果通过进一步联合其他基因区或进行全基因组分析,这些C亚型中可能还存在独特型重组。

2014年之前的HIV-1耐药警戒线调查提示德宏州的流行率以低度流行为主<sup>[18-20]</sup>,2015年HIV-1耐药传播警戒线调查提示,德宏州HIV-1耐药株的流行率达到中度水平<sup>[21]</sup>。本研究的HIV-1耐药株的比例为8.8%,为中度耐药水平。应重点关注当地HIV-1感染者耐药株的流行,这可能与扩大ART覆盖面所积累起来的耐药突变有关。与以往监测的结果类似<sup>[18-22]</sup>,监测到的耐药突变位点以NNRTIs和NRTIs类为主,针对蛋白酶抑制剂(PIs)的耐药突变位点频率很低,这与目前使用一线ART方案的实

际情况相一致。特别是携带NNRTIs的耐药位点的毒株的频率较高,NNRTIs的耐药位点耐药屏障低,并容易产生交叉耐药,如K103N能够降低对奈韦拉平(NVP)的敏感性50倍,降低对依非韦伦(EFV)的敏感性20倍。目前我国ART方案以2个NRTIs为骨架药物,再选择1个其他类型的药物,还不可能像欧美国家一样通过在ART前进行耐药检测,再选择个性化ART方案。NNRTIs通常作为一线治疗方案的第3个药物,对于治疗后产生耐药的患者可以更换第3个药物为PIs或整合酶抑制剂(INSTIs),但治疗成本会明显升高。在ART前患者中出现NNRTIs耐药的升高,对于一线ART方案的有效性具有潜在的影响,但是否需要改变起始ART方案,需要在加强耐药监测和治疗效果评估的基础上开展

表2 2017年德宏州初始抗病毒治疗研究对象中HIV-1基因型分布

人口学特征	合计 (n=147)	HIV-1基因型						χ <sup>2</sup> 值	P值
		C (n=44)	URFs (n=40)	CRF01_AE (n=29)	CRF07_BC (n=7)	CRF64_BC (n=7)	其他 (n=20)		
国籍								3.291	0.612
中国籍	134	42	34	26	7	7	18		
外籍	13	2	6	3	0	0	2		
性别								10.176	0.058
男	105	34	24	17	7	6	17		
女	42	10	16	12	0	1	3		
年龄组(岁)								19.245	0.203
≤30	43	11	13	9	2	3	5		
31~	44	16	13	5	1	4	5		
41~	40	10	11	10	4	0	5		
≥51	20	7	3	5	0	0	5		
民族								8.281	0.137
汉	71	18	16	15	4	3	15		
其他	76	26	24	14	3	4	5		
婚姻状况								15.238	0.101
未婚	47	13	9	9	2	5	9		
已婚	63	16	22	15	2	0	8		
离异/丧偶	37	15	9	5	3	2	3		
感染途径								19.303 <sup>a</sup>	0.001 <sup>a</sup>
异性性传播	109	27	34	27	4	5	12		
注射吸毒	32	17	6	0	2	2	5		
同性性传播	6	0	0	2	1	0	3		
CD <sub>4</sub> (个/μl)								13.165	0.574
<200	42	13	10	11	3	1	4		
200~	41	12	15	6	1	3	4		
350~	34	11	11	4	1	2	5		
≥500	30	8	4	8	2	1	7		

注:<sup>a</sup>仅比较异性性传播和注射吸毒中HIV-1基因型的分布

表3 2017年德宏州初始抗病毒治疗 HIV-1 感染者耐药株的特征

样品编号	国籍	感染途径	HIV-1基因型	耐药突变位点		
				NRTIs	NNRTIs	PIs
2017DH014	中国	异性性传播	CRF01_AE	无	K103N	无
2017DH015	中国	注射吸毒	CRF07_BC	无	K103N	无
2017DH024	中国	注射吸毒	CRF64_BC	无	K103N、V106M	无
2017DH029	中国	注射吸毒	CRF08_BC	无	K103N	无
2017DH036	中国	注射吸毒	BC	无	G190S	无
2017DH040	中国	注射吸毒	BC	无	K103N	无
2017DH065	中国	注射吸毒	CRF96_cpx	无	K103N	无
2017DH070	中国	注射吸毒	C	无	K103N	无
2017DH073	中国	异性性传播	CRF07_BC	无	K101E	无
2017DH081	外籍	注射吸毒	C	M184V	K103N	无
2017DH083	中国	异性性传播	CRF01_AE	L74I	无	无
2017DH084	中国	异性性传播	C	T69D	无	无
2017DH152	中国	异性性传播	C	无	K103N、V106M	无

注: NRTIs: 核苷类反转录酶抑制剂; NNRTIs: 非核苷类反转录酶抑制剂的耐药位点; PIs: 蛋白酶抑制剂

相关的卫生经济学研究。按照 WHO 的相关建议, 在耐药流行水平达到中度的情况下, 应进一步关注的是 ART 的质量, 特别是各 ART 机构的耐药早期预警的相关指标, 如失访比例、ART 保持率、取药情况、

治疗随访情况、服药依从性和病毒有效抑制情况等, 加强有利于减少 HIV 耐药发生的活动。另外, 还发现注射吸毒感染者中耐药株的比例高于异性性接触感染者, 这可能与该人群治疗依从性不佳, 耐药株更容易在该人群中积累和传播有关。因此, 针对注射吸毒人群的治疗需要更充分的依从性教育和有效的监督。

近年来德宏州的艾滋病防治取得了初步成效, 但也面临着缅甸等外籍人员流入所带来的边境地区艾滋病防控压力。外籍人员多以跨境婚姻家庭为主, 本研究的外籍 HIV-1 感染者所占比例不高。

综上所述, 2017 年德宏州初始 ART 的 HIV-1 感染者中病毒基因型高度复杂, HIV-1 耐药株的流行达中度水平。需要在德宏州加强外籍 HIV-1 感染者的发现、管理和治疗, 控制边境地区 HIV-1 耐药株的流行。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Chen M, Ma YL, Duan S, et al. Genetic diversity and drug resistance among newly diagnosed and antiretroviral treatment-naive HIV-infected individuals in western Yunnan: a hot area of viral recombination in China[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 382. DOI: 10.1186/1471-2334-12-382.
- [2] Gifford RJ, Liu TF, Rhee SY, et al. The calibrated population resistance tool: standardized genotypic estimation of transmitted HIV-1 drug resistance [J]. *Bioinformatics*, 2009, 25 (9): 1197-1198. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp134.
- [3] Lu L, Jia MH, Ma YL, et al. The changing face of HIV in China [J]. *Nature*, 2008, 455(7213): 609-611. DOI: 10.1038/455609a.
- [4] Graf M, Shao Y, Zhao Q, et al. Cloning and characterization of a virtually full-length HIV type 1 genome from a subtype B'-Thai strain representing the most prevalent B-clade isolate in China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1998, 14 (3): 285-288. DOI: 10.1089/aid.1998.14.285.
- [5] Luo CC, Tian CQ, Hu DJ, et al. HIV-1 subtype C in China [J]. *Lancet*, 1995, 345 (8956): 1051-1052. DOI: 10.5555/uri: pii: S0140673695907920.
- [6] Feng Y, Takebe Y, Wei HM, et al. Geographic origin and evolutionary history of China's two predominant HIV-1 circulating recombinant forms, CRF07\_BC and CRF08\_BC [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19279. DOI: 10.1038/srep19279.
- [7] Chen M, Jia MH, Ma YL, et al. The changing HIV-1 genetic characteristics and transmitted drug resistance among recently infected population in Yunnan, China [J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(6): 775-781. DOI: 10.1017/S0950268818000389.
- [8] Miao J, Ran JY, Song YD, et al. Characterization of a novel HIV-1 circulating recombinant form, CRF01\_AE/B'/C (CRF96\_cpx), in Yunnan, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2018, 34(4): 393-397. DOI: 10.1089/AID.2017.0288.
- [9] Li YP, Miao J, Miao ZJ, et al. Identification of a novel HIV type 1 circulating recombinant form (CRF86\_BC) among heterosexuals in Yunnan, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, 33(3): 279-283. DOI: 10.1089/AID.2016.0188.
- [10] Hu YH, Wan ZZ, Zhou YH, et al. Identification of two new HIV-1 circulating recombinant forms (CRF87\_cpx and CRF88\_BC) from reported unique recombinant forms in Asia [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, 33 (4): 353-358. DOI: 10.1089/AID.2016.0252.
- [11] Song YD, Feng Y, Miao Z, et al. Near-full-length genome sequences of a novel HIV-1 circulating recombinant form, CRF01\_AE/B'/C (CRF78\_cpx), in Yunnan, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2016, 32 (6): 601-606. DOI: 10.1089/AID.2015.0351.
- [12] Wei HM, Liu YJ, Feng Y, et al. Genome sequence of a novel HIV-1 circulating recombinant form (CRF57\_BC) identified from Yunnan, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30 (4): 384-388. DOI: 10.1089/AID.2013.0228.
- [13] Wei HM, His J, Feng Y, et al. Identification of a novel HIV-1 circulating recombinant form (CRF62\_BC) in Western Yunnan of China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30 (4): 380-383. DOI: 10.1089/AID.2013.0235.
- [14] Hsi J, Wei HM, Xing H, et al. Genome sequence of a novel HIV-1 circulating recombinant form (CRF64\_BC) identified from Yunnan, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30 (4): 389-393. DOI: 10.1089/AID.2013.0234.
- [15] Chen X, Ye M, Duo L, et al. First description of two new HIV-1 recombinant forms CRF82\_cpx and CRF83\_cpx among drug users in Northern Myanmar [J]. *Virulence*, 2017, 8(5): 497-503. DOI: 10.1080/21505594.2016.1226722.
- [16] Zhang Y, Lu L, Ba L, et al. Dominance of HIV-1 subtype CRF01\_AE in sexually acquired cases leads to a new epidemic in Yunnan province of China [J]. *PLoS Med*, 2006, 3 (11): e443. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030443.
- [17] 段星,王可然,王继宝,等. 云南省德宏傣族景颇族自治州2016年新报告艾滋病病毒感染者的基因亚型分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39 (5): 678-681. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.05.027.
- Duan X, Wang KR, Wang JB, et al. HIV gene subtypes of newly reported HIV/AIDS cases in Dehong Dai and Jingpo autonomous prefecture of Yunnan province, 2016 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39(5): 678-681. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.05.027.
- [18] 陈敏,王继宝,邢辉,等. 云南省德宏州2014年HIV-1耐药传播警戒线调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(2): 206-209. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.011.
- Chen M, Wang JB, Xing H, et al. Study on the threshold of HIV-1 drug resistance in Dehong prefecture of Yunnan province in 2014 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37 (2): 206-209. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.011.
- [19] 陈敏,王继宝,邢辉,等. 云南省德宏州2011年HIV-1耐药传播警戒线调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(10): 1096-1097. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.10.025.
- Chen M, Wang JB, Xing H, et al. Threshold survey on HIV-1 drug resistance in Dehong of Yunnan province in 2011 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33 (10): 1096-1097. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.10.025.
- [20] 马艳玲,王继宝,邢辉,等. 云南省德宏州2013年HIV-1耐药毒株传播警戒线调查结果分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36 (6): 584-588. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.010.
- Ma YL, Wang JB, Xing H, et al. Analysis on HIV-1 genetics and threshold of drug resistance in Dehong prefecture of Yunnan province in 2013 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(6): 584-588. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.010.
- [21] 陈敏,王继宝,邢辉,等. 云南省德宏傣族景颇族自治州2015年HIV-1耐药传播警戒线调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38 (7): 959-962. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.07.022.
- Chen M, Wang JB, Xing H, et al. HIV-1 drug resistance transmission threshold survey in Dehong prefecture of Yunnan province, 2015 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38 (7): 959-962. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.07.022.
- [22] 陈敏,王继宝,邢辉,等. 云南省德宏州2012年HIV-1耐药传播警戒线调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(8): 909-912. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.008.
- Chen M, Wang JB, Xing H, et al. Study on HIV-1 related genetics and threshold on drug resistance in Dehong prefecture of Yunnan province in 2012 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35(8): 909-912. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.008.

(收稿日期:2019-02-27)

(本文编辑:斗智)