

HIV 传播簇的风险测量及公共卫生应对研究进展

颜欢畅¹ 刘裕¹ 唐时幸² 顾菁¹ 郝元涛³

¹中山大学公共卫生学院医学统计学系, 广州 510080; ²南方医科大学公共卫生学院流行病学系, 广州 510515; ³北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心, 北京 100191
颜欢畅和刘裕对本文有同等贡献

通信作者: 郝元涛, Email: haoyt@bjmu.edu.cn; 顾菁, Email: gujing5@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 开展 HIV 传播簇探测, 及时、精准实施公共卫生应对和干预, 是结束艾滋病流行的重要途径和方法。传播簇风险测量指标可分为基于传播簇既往增长的指标、基于传播簇成员特征分析的指标以及基于传播簇系统进化分析的指标三类。依据传播簇风险测量指标识别风险传播簇, 将卫生服务拓展至与传播簇关联的尚未感染 HIV 者、既往确诊和尚未确诊的 HIV 感染者, 可实现精准干预。本文对现有的 HIV 分子传播簇风险测量指标及其公共卫生应对措施进行综述, 为我国艾滋病精准防控提供参考。

【关键词】 艾滋病病毒; 传播网络; 分子网络; 分子传播簇

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金(2021A1515011591); 广东省医学科学技术研究基金(A2021104)

Progress in research on HIV cluster detection and response

Yan Huanchang¹, Liu Yu¹, Tang Shixing², Gu Jing¹, Hao Yuantao³

¹Department of Medical Statistics, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ²Department of Epidemiology, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ³Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness & Response, Beijing 100191, China

Yan Huanchang and Liu Yu contributed equally to the article

Corresponding authors: Hao Yuantao, Email: haoyt@bjmu.edu.cn; Gu Jing, Email: gujing5@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 HIV cluster detection and response (CDR) is a critical strategy to end the HIV epidemic by offering information to identify prevention and care services gaps. The risk metrics for HIV clusters can be classified into three groups: growth-based metrics, characteristic-based metrics, and phylogeny-based metrics. When identifying HIV risk clusters, the public health response can reach people in the affected networks, including people with undiagnosed HIV, people with diagnosed HIV who might not be accessing HIV care or other services, and people without HIV who would benefit from prevention services. To provide references for HIV precise prevention in China, we summarized the risk metrics and the intervention measures for CDR.

【Key words】 HIV; Transmission network; Molecular network; Molecular transmission cluster

Fund programs: Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2021A1515011591); Guangdong Medical Science and Technology Research Foundation (A2021104)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221114-00969

收稿日期 2022-11-14 本文编辑 斗智

引用格式: 颜欢畅, 刘裕, 唐时幸, 等. HIV 传播簇的风险测量及公共卫生应对研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(4): 677-682. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221114-00969.

Yan HC, Liu Y, Tang SX, et al. Progress in research on HIV cluster detection and response[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(4):677-682. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221114-00969.



为实现“2030 年终结艾滋病流行”,联合国艾滋病规划署于 2021 年提出“四个 95%”的防治目标,即到 2025 年,95% 的 HIV 感染风险人群接受综合预防措施,在各类人群中,95% 的 HIV 感染者知道自己的感染状况,95% 的 HIV 感染者接受抗病毒治疗(ART),95% 的治疗者达到病毒抑制^[1]。然而,全球尚未达成 2020 年“三个 90%”的阶段目标,仅 84% 的感染者知道自己的感染状态,87% 的 HIV 确诊者接受 ART,90% 的治疗者达到病毒抑制^[2],终结艾滋病流行战略实现进度不及预期。艾滋病防控的重点在于尽早发现并及时干预高风险传播者和高风险人群,而利用 HIV 感染者的病毒遗传信息“重建”的分子传播网络,可快速鉴别这些高风险者,日益成为终结艾滋病流行的重要工具^[3]。分子网络中,由病毒株高度的遗传相似性提示存在潜在传播关系而相互联系的 HIV 感染者群体称为传播簇^[4]。传播簇的出现提示一个地区、人群或者社会网络中出现 HIV 的聚集性传播,亟待公共卫生干预^[5]。

近年来,HIV 传播簇探测和公共卫生应对(cluster detection and response, CDR)在欧美地区快速发展,其内容在实践中不断丰富,包括:①识别 HIV 的快速传播或传播特征的变化;②确定 HIV 传播和预防的影响因素;③在高风险人群中加强卫生服务和资源分配^[5]。然而,我国艾滋病存在低水平流行、病毒基因型复杂等特点,不同于欧美国家以 B 亚型为主的流行现状,因此,亟需结合本国 HIV 流行特

点,建立 HIV 风险传播簇探测的标准,积累 CDR 经验。本文旨在综述 HIV 传播簇风险测量指标及 CDR 措施,为我国艾滋病精准防控提供参考。

一、分子传播簇层面的风险测量指标

中国和美国的 HIV 传播网络监测指南均推荐:利用常规 HIV 耐药监测和其他防治工作收集的 HIV 基因序列构建分子传播网络^[4,6],利用传播簇风险测量指标(表 1),依据相应标准判别需要优先调查和干预的风险传播簇,及时启动公共卫生响应。

通过比对 HIV 感染者的病毒基因序列,计算两两序列的基因距离(genetic distance, GD),并与预设阈值比较,判断 HIV 感染者(节点)间是否存在潜在传播关系(连边),以此构建 HIV 分子传播网络。GD 阈值多采用美国指南推荐的 1.5% 或 0.5%,分别代表病毒在 7~8 年和 2~3 年的进化关系,后者更适合识别近期活跃的传播簇^[4]。依据传播簇指标的计算方法,可将传播簇风险测量指标分为 3 类,分别是基于传播簇既往增长的指标、基于传播簇成员特征分析的指标以及基于传播簇系统进化分析的指标。

1. 基于传播簇既往增长的指标:

(1)绝对增长指标:美国 HIV 传播网络监测指南推荐采用传播簇绝对增长(absolute cluster growth, ACG)作为活跃传播簇的监测指标^[4],公式:

$$ACG = \sum_0^{t+1} V - \sum_0^t V$$

表 1 HIV 传播簇风险测量指标汇总

指标	描述	流行病学意义	公共卫生响应标准	参考文献
基于传播簇既往增长指标				
传播簇绝对增长(ACG)	传播簇一个观测周期内新确诊成员数	适用于传播簇增长的纵向比较	传播簇近 1 年内绝对增长病例数≥5	[4]
传播簇相对增长(RCG)	以传播簇基线确诊病例数的平方根对传播簇绝对增长进行标准化	适用于传播簇增长的横向比较	-	[7]
传播率(TR)	传播簇单位感染人时的传播事件发生数	用分子钟进化分析估算感染时间,代替不确切的确诊时间;引入感染人时数,在相同的观测人时框架下进行传播簇增长率的比较	-	[8]
比例检出率(PDR)	单位时间内传播簇累积成员数的倍数变化	PDR 以自身规模作为前后对照,通过倍数变化增强传播簇的变化信号,更适用于对分子传播簇的纵向观察,尤其是对规模较小传播簇的监测	PDR≥2	[9]
基于传播簇成员特征分析的指标				
新发感染病例数	传播簇的新近感染病例数	借助分子生物学实验发现 HIV 近远期感染的变化	-	[10-11]
特定传播途径病例数	结合流行病学资料识别传播簇的高风险人群,如 MSM 或注射吸毒者病例数	结合传统流行病学资料分析探测风险传播簇	-	[12]
耐药性病例数	传播簇携带耐药性突变毒株的成员数	了解变异株的传播能力变化	至少 3 名传播簇成员的毒株携带相同的耐药性突变	[13]
基于传播簇系统进化分析的指标				
有效再生数(R_t)	传播簇成员在传染期内的平均二代传播数	估计病毒的传播力,了解流行趋势,评价干预效果	$R_t > 1$	[14]
进化树内部节点的分化时间	HIV 传播事件的发生时间	识别新近发生传播事件的传播簇	-	[15-17]

注:-:无一致的公共卫生响应标准

式中, V 为 HIV 传播簇的节点数, i 代表第 i 个观测周期, 如第 i 年, 而 $i = 0$ 表示起始观测周期。美国指南建议以 0.5% 的 GD 阈值构建 HIV 分子网络, 将近 1 年内新确诊成员数 ≥ 5 的传播簇判定为活跃传播簇。我国沈阳市的研究针对不同于欧美国家的 HIV 主要流行基因型设定 GD 阈值并构建分子网络, 将 2018 年新确诊成员数 ≥ 5 的传播簇判定为风险人群^[12]。而墨西哥的研究依据当地 HIV 流行现状和采样深度, 采用 1.5% 的 GD 阈值, 并将观测周期缩短至 3 个月, 以 3 个月内新增 ≥ 1 名成员作为判定标准^[18]。

(2) 相对增长指标: 由于观测周期内传播簇的绝对增长受其基线规模的影响, 所以 Wertheim 等^[7] 提出传播簇相对增长 (relative cluster growth, RCG) 指标, 利用传播簇基线确诊病例数的平方根对传播簇的绝对增长进行标准化, 公式:

$$RCG = \frac{\sum_0^{i+1} V - \sum_0^i V}{\sqrt{\sum_0^i V}}$$

不同于传播簇绝对增长, 经基线规模校正的传播簇对增长更适用于传播簇增长的横向比较。在国内, Cheng 等^[19] 利用 RCG 比较广州市 HIV 主要流行基因型的传播能力, 发现 CRF07_BC 和 CRF55_01B 亚型的传播能力高于 CRF01_AE 和 B 亚型。

(3) 传播率 (transmission rate, TR): 由于艾滋病的潜伏期长, HIV 感染者的确诊时间往往远晚于 HIV 感染时间。所以, Oster 等^[8] 参考传统流行病学中 HIV 传播率的计算方法^[20], 建立了基于分子流行病学的传播率估算方法, 公式:

$$TR_m = \frac{V - 1}{\sum t + T}$$

式中, t 为分子钟分析估算的每名传播簇成员从 HIV 感染到观测结束的时长; \sum 代表对传播簇中的所有确诊病例感染时长求和, T 为传播簇的最近共同祖先时间 (time to most recent common ancestor, tMRCA)。该指标以分子钟进化分析估算的感染时间替代 HIV 确诊时间, 引入感染入时的计算, 从而获得基于分子传播簇的 HIV 传播率, 即传播簇中传播事件发生数量 (传播簇成员数 $V-1$) 除以传播簇所有成员的感染入时数。该团队估算美国 HIV 分子传播簇 2013-2015 年的传播率为 33/100 人年, 以此衡量传播簇的增长^[8]。

(4) 比例检出率 (proportional detection rate, PDR): 与传播率指标类似, Dennis 等^[9] 基于分子钟系统发育分析获得 HIV 感染时间, 计算传播簇的 PDR, 公式:

$$PDR = \frac{\sum_0^j V / \sum_0^i V}{j - i}$$

式中, i 与 j 分别代表第 i 与 j 个观测周期, $j > i$ 。该指标以单位时间内传播簇累积成员数的倍数变化来度量传播簇增长。若观测周期取 1 年, $PDR=2$, 则说明该传播簇平均每年增长 1 倍^[9]。相较于前述指标, PDR 以自身规模作为前后对照, 通过倍数变化增强传播簇的变化信号, 更适用于对分子传播簇的纵向观察, 尤其是对规模较小传播簇的监测。

2. 基于传播簇成员特征分析的指标:

(1) 新发感染病例数: 由于艾滋病潜伏期长, 新发感染病例数代表新近 HIV 传播事件的发生数目, 对精准防控具有更好的公共卫生意义^[21]。研究者们一般采用深度测序法、BED 捕获酶免疫法 (BED-CEIA)、限制性抗原亲和力和酶联免疫法 (LAg-Avidity EIA) 等分子生物学实验区分 HIV 的近远期感染。在美国北卡罗来纳州, Zhou 等^[10] 利用深度测序区分 HIV 传播网络的新近感染 (感染时间估计 ≤ 9 个月) 和慢性感染 (感染时间估计 > 9 个月), 发现传播簇成员中新近感染病例比例高于慢性感染者, 提示该传播簇为风险传播簇, 进而加强干预; 国内的分子传播网络研究也得到相似结论, 如 Pang 等^[11] 利用 LAg-Avidity EIA 区分 HIV 新近感染和慢性感染, 发现传播簇成员更可能是 HIV 新近感染病例, 是需要优先干预的风险人群。

(2) 特定传播途径病例数: 结合分子流行病学和传统流行病学资料, 分析同一传播簇上相同感染途径的病例特征, 有助于 HIV 的精准防控^[22]。墨西哥首都墨西哥城的一项研究发现, MSM 构成传播簇的可能性是女性的 2.47 倍^[18]。中国广州市 MSM 相比于异性性行为者, 其构成传播簇的可能性更高^[23], 也更可能位于高增长传播簇^[19]。但是, Zhao 等^[12] 发现中国沈阳市一个活跃传播簇中, 成员以注射吸毒者为主, 则将注射吸毒者比例作为风险传播簇的判定标准。

(3) 耐药性病例数: HIV 耐药性突变 (drug resistance mutations, DRMs) 是指降低 ART 药物抑制 HIV 复制能力的病毒基因突变, 可增加 ART 失效的风险。因此, DRMs 是 HIV 传播簇监测的重点。近年来, 我国未接受 ART 的 HIV 感染者中传播性耐药突变 (transmitted drug resistance, TDR) 的检出率呈升高趋势^[24], 提示 ART 失败的风险升高。此外, 有研究发现 DRM 可影响 HIV 毒株的传播能力^[25]。广西壮族自治区百色市发现 DRM (如 V106I 和 V179D/E) 在传播簇中聚集^[26]; 四川省凉山彝族自治州也发现存在 DRM 的传播簇^[27]。Zhao 等^[13] 将 ≥ 3 例 HIV 感染者携带相同 DRM 的传播簇判定为耐药性相关的传播簇, 在沈阳市发现携带 TDR 的 3 个 CRF07_BC 传播簇和 5 个 CRF01_AE 传播簇。

3. 基于传播簇系统进化分析的指标:

(1) 有效再生数 (effective reproduction number, R_e): 在系统进化分析的基础上, 结合传染病动力学模型 (如 SIR 模型等), 可计算病毒的 R_e ^[28], 以估计病毒的传播力, 公式^[14]:

$$R_e = \frac{\lambda}{\mu + \psi}$$

式中, λ 为传播率, 即 HIV 感染者将病毒传染给非感染者的概率; μ 为 HIV 感染者的死亡率, HIV 感染者因死亡而失去传染性; ψ 为采样率, 即假设每个 HIV 感染者被确诊并接受 ART 而失去传染性。该指标用于度量一名感染者在传染期内的平均二代传播数。瑞士的一项研究通过拟合贝叶斯出生-死亡模型发现, 2017 年异性性行为人群中 HIV 传播簇的 R_e 远低于 1, 提示流行趋于结束^[29]。Zheng 等^[30] 通过估算 R_e , 发现中国安徽省合肥市 CRF55_01B 的传播簇最活跃。 R_e 也

用于公共卫生干预效果评价。Arimide 等^[31]以 1986–2017 年埃塞俄比亚的 HIV 基因序列进行贝叶斯系统进化分析,估算 HIV 在行为干预和扩大 ART 前后的 R_t ,发现行为干预和扩大 ART 可遏制艾滋病的流行,将 HIV 的传播维持在低水平。

(2) 进化树内部节点的分化时间:如前所述,分子钟分析可以估计 HIV 传播发生时间,即进化树中内部节点的分化时间^[15],进而识别新近发生传播事件的传播簇。2018–2020 年,美国西弗吉尼亚州卡贝尔县发生的疫情中,当地卫生部门识别到一个含 56 名成员的 HIV 传播簇,经估算发现 93% 的成员感染时间在 2018 年 1 月后,故判定该传播簇仍活跃,并采取 CDR 措施,最终成功遏制疫情的蔓延^[16]。Wertheim 等^[17]则以 2012 年为界区分美国 HIV 传播簇成员的新近感染和长期感染,将前者判定为风险人群。

二、分子传播簇的 CDR

利用 HIV 感染者的病毒基因序列重建分子传播网络,借助传播簇风险测量指标识别风险 HIV 传播簇,通过深入的流行病学调查等 CDR 措施,确定潜在影响因素,还原 HIV 传播网络和风险网络,可将卫生服务拓展至与传播簇关联的尚未感染 HIV 者、既往确诊和尚未确诊的 HIV 感染者,实现精准干预。见图 1。

1. 深入调查重点病例以确定影响传播的因素:对风险传播簇成员进行深入调查,是 HIV 传播网络 CDR 中常用的方法,以确定病毒传播的潜在驱动因素,指导 HIV 精准防控。2013 年,加拿大不列颠哥伦比亚省率先建立实时 HIV 分子监测系统,并于次年 6 月识别到 1 个在 3 个月内新增 11 个病例且 8 例携带 TDR 毒株的活跃传播簇。当地卫生部门重新组织对该传播簇的调查,发现其成员均为较年轻的 MSM,且近一半在急性期被诊断^[32]。在美国费城,研究者对急性感染者、新近感染者和 HIV 分子传播簇成员进行深入调查,发现超过一半的病例在确诊前 3 年内接受过艾滋病或其他性传播疾病的检测,在确诊前 1 年内曾就诊,提示应增强重点人群 HIV 暴露前预防 (PrEP) 和自愿咨询检测的

意识^[33]。

2. 对潜在关联人群的公共卫生干预:对 HIV 传播簇的 CDR 不能仅限于分子传播网络中的成员,需结合社会网络,尽可能地覆盖网络涉及的所有潜在关联者^[16],包括尚未感染但感染风险高的人群、既往确诊或尚未确诊的 HIV 感染者。加拿大 2014 年的 CDR 中,通过加强对 HIV 新确诊者的随访调查和性伴咨询服务,识别到 12 名关联者,其中包括 4 名既往确诊的 HIV 感染者^[32]。所以,以分子传播簇的分析结果指导社会网络的流行病学调查,可及时发现 HIV 新近传播事件^[34],可与传播簇涉及的地区或社区建立合作关系,设计符合当地 HIV 防控需求的应对措施,如扩大 HIV 检测和推广 PrEP 服务等^[5]。

3. 提高重点病例的 HIV 感染诊断治疗服务链参与度: HIV 感染诊断治疗服务链 (HIV care continuum, HCC) 是指 HIV 感染后从检测确诊到接受 ART,再到治疗成功抑制病毒的医疗服务过程,包括确诊、就诊、获得治疗、坚持治疗、达到并维持病毒抑制 5 个阶段^[35],通过 ART 将 HIV 感染者的病毒载量抑制到检测不到的水平,从而减少传播及新发感染。有研究发现重点 HIV 传播簇中未确诊成员数、确诊但未达到病毒抑制的成员数与传播簇增长存在统计学关联^[17]。在美国卡贝尔县的 CDR 中,卫生机构全面考虑 HIV 感染者的交通、社会支持、行为健康等需求,为感染者提供确诊当天就诊的便利条件,以尽快启动 ART,并提高治疗依从性。经一系列努力,此次 CDR 中 HIV 感染者由确诊到就诊的中位时间由 47 d 缩短至 8 d,病毒抑制的中位时间由 221 d 缩至 132 d^[16]。在加拿大的 CDR 中,也加强了病例的随访管理,使既往中断 HCC 的病例再次接受 ART,最终,第二年该传播簇新增携带 TDR 的病例数减少至 3 例^[32]。

三、我国 CDR 面临的挑战

1. 基于传播簇探测和公共卫生响应的标准有待建立: 2022 年, Ragonnet-Cronin 等^[36]基于美国伊利诺伊州 HIV 监测数据,通过系统比较不同 GD 阈值 (1.5%、1.0% 和 0.5%) 下各种传播簇增长指标对随后 12 个月新确诊病例的预测能

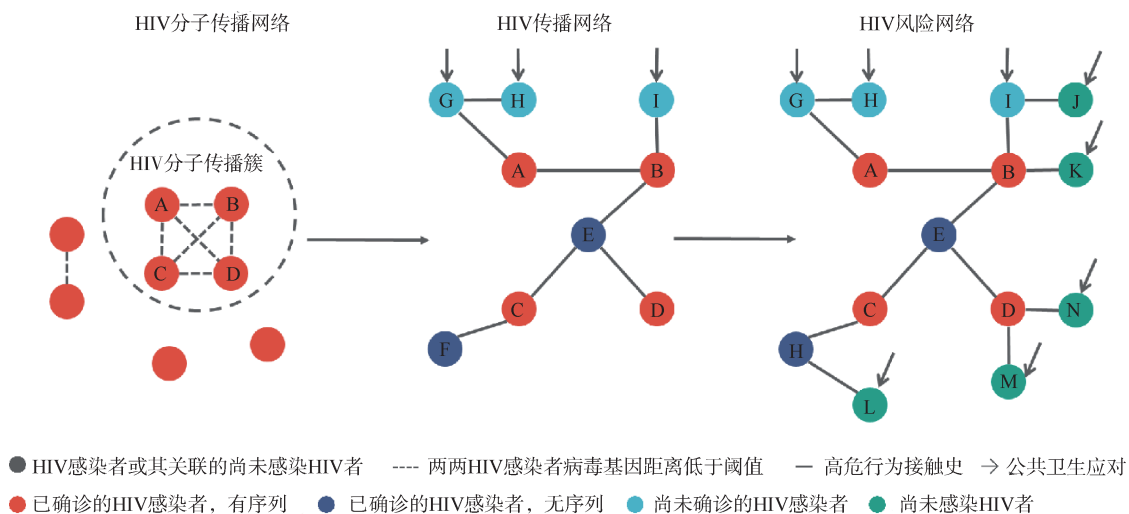


图 1 HIV 分子传播簇及其公共卫生应对可发现的 HIV 传播网络和风险网络

力,发现美国 CDC 提供的方案分析能力不足,建议根据当地 HIV 流行特点构建相应的传播簇优先干预策略。Zhao 等^[12]通过敏感性分析,找出中国沈阳市 2016–2018 年 HIV 新感染人群 CRF01_AE、CRF07_BC 和 B 亚型分子网络的最佳 GD 阈值分别是 0.7%、0.7% 和 1.3%,也揭示分子网络构建与 HIV 流行特点密切相关。我国尚处于借助分子网络实施 HIV 感染人群精准干预的起步阶段,并存在 HIV 基因型种类繁杂、构成复杂和地区差异较大等实际情况^[37],此外,利用传播簇风险测量指标确定传播簇优先调查和干预的公共卫生标准随 CDR 经验的增加而不断迭代,故有必要积累更多相关数据,建立适合本国 HIV 流行特点的传播簇探测和 CDR 标准^[6]。

2. 缺乏基于传播簇 CDR 的经验:中国和美国的 HIV 传播网络监测指南要求区域性分子监测每年采样比例应不低于当年新报告病例数的 60%,强调样本收集和检测的及时性,尽可能在新病例诊断的 3 个月内完成检测和分析^[4,6]。然而,与欧美国家相比,我国受限于样本序列的采样深度和时效性,HIV 分子传播网络的实践和应用发展较缓慢^[38]。这可能包含多方面原因:首先,我国 HIV 基因型构成复杂,且新型重组株不断涌现,病毒基因的多样性一定程度上增加了基因序列检测的难度;其次,HIV RNA 提取、基因扩增等实验室工作要求在具有相关资质的实验室内开展;其次,分子传播网络受计算资源和分析能力及性的影响,实验和分析的时效性较差,无法及时启动和指导 CDR;最后,HIV 传播簇风险指标多源于国外,公共卫生响应标准亟待完善,而鲜有研究这些指标在中国的适用性。

3. 亟待结合时空预警模型进行纵深研究:传染病预警同时关注疫情在时间和空间两个维度的变化,可是,既往 HIV 分子网络研究多基于横断面资料,其分析缺乏对时间和空间维度变化的关注。美国的一项研究发现,小城市或郊区 HIV 传播簇中 MSM 成员的地理分布更分散^[39]。2022 年,Yuan 等^[40]将中国四川省的 HIV 分子传播网络投射到地理空间,通过局部 Moran's *I* 指数分析发现传播的热点地区,通过估计 HIV 传播强度发现部分城市内高强度的 HIV 传播。由此可见,分子传播网络结合时空模型,能够更好地实现传染病监测预警。

4. CDR 面临的伦理学问题:HIV 的精准防控应在符合知情同意和信息安全的基础上开展,CDR 面临着伦理学挑战^[41]。首先,构建分子网络的基因数据多来源于对 HIV 感染者的耐药性监测,二次分析往往未取得 HIV 感染者的知情同意^[42];其次,利用 HIV 传播簇分析识别的风险人群,在施加干预的过程中存在隐私泄露的风险^[43];最后,向 HIV 感染者和相关社区组织解释 HIV 传播簇的结果以及实际应用至关重要^[44],尤其是借助分子网络和系统进化分析判定病毒传播方向往往涉及法律责任^[45]。

四、小结

利用传播簇风险指标对 HIV 聚集性疫情进行监测预警,指导公共卫生实践,尽早发现并干预高风险传播者和高

风险人群,在艾滋病的精准防控上有较好的应用前景。然而,我国尚缺乏适合本国 HIV 流行特点的传播簇风险测量方法和基于传播簇的 CDR 经验,亟待建立标准操作流程。同时,分子网络监测需注意提高采样比例和时效性,结合时空预警模型进行分析,并做好隐私保护。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] UNAIDS. HIV prevention 2025 road map—getting on track to end AIDS as a public health threat by 2030[EB/OL]. (2022-09-01) [2022-11-24]. <https://www.aidsdatahub.org/resource/hiv-prevention-2025-road-map-getting-track-end-aids-public-health-threat-2030>.
- [2] Mahy M, Sabin KM, Feizzadeh A, et al. Progress towards 2020 global HIV impact and treatment targets[J]. *J Int AIDS Soc*, 2021, 24(Suppl 5)(Suppl 5): e25779. DOI: 10.1002/jia2.25779.
- [3] Beyrer C, Adimora AA, Hodder SL, et al. Call to action:how can the us ending the HIV epidemic initiative succeed? [J]. *Lancet*, 2021, 397(10279): 1151-1156. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00390-1.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance: detecting, investigating, and responding to HIV transmission clusters[EB/OL]. (2018-06-02) [2022-11-01]. <https://www.cdc.gov/hiv/programresources/guidance/cluster-outbreak/resources.html>.
- [5] Oster AM, Lyss SB, McClung RP, et al. HIV cluster and outbreak detection and response: the science and experience[J]. *Am J Prev Med*, 2021, 61(5 Suppl 1):S130-142. DOI:10.1016/j.amepre.2021.05.029.
- [6] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 我国《HIV 传播网络监测和干预技术指南》(试行)正式发布[EB/OL]. (2019-09-29) [2021-11-01]. http://ncacids.chinacdc.cn/zxxx/zxdteff/201909/t20190929_205904.htm.
- [7] Wertheim JO, Murrell B, Mehta SR, et al. Growth of HIV-1 molecular transmission clusters in New York City[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(12): 1943-1953. DOI: 10.1093/infdis/jiy431.
- [8] Oster AM, France AM, Panneer N, et al. Identifying clusters of recent and rapid HIV transmission through analysis of molecular surveillance data[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2018, 79(5):543-550. DOI:10.1097/QAI.0000000000001856.
- [9] Dennis AM, Hué S, Billock R, et al. Human immunodeficiency virus type 1 phylodynamics to detect and characterize active transmission clusters in North Carolina[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(8): 1321-1330. DOI: 10.1093/infdis/jiz176.
- [10] Zhou ST, Sizemore S, Moeser M, et al. Near real-time identification of recent human immunodeficiency virus transmissions, transmitted drug resistance mutations, and transmission networks by multiplexed primer ID-next-generation sequencing in North Carolina[J]. *J Infect Dis*, 2021, 223(5): 876-884. DOI: 10.1093/infdis/jiaa417.
- [11] Pang XW, Wei H, Huang JH, et al. Patterns and risk of HIV-1 transmission network among men who have sex with men in Guangxi, China[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):513. DOI:10.1038/s41598-020-79951-2.
- [12] Zhao B, Song W, An MH, et al. Priority intervention targets identified using an in-depth sampling HIV molecular network in a non-subtype B epidemics area[J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 642903. DOI: 10.3389/fcimb.2021.642903.
- [13] Zhao B, Song W, Kang MM, et al. Molecular network analysis reveals transmission of HIV-1 drug-resistant strains among newly diagnosed HIV-1 infections in a moderately HIV endemic city in China[J/OL]. *Front Microbiol*, 2022, 12: 797771. DOI: 10.3389/fmicb.2021.797771.
- [14] Stadler T, Kühnert D, Bonhoeffer S, et al. Birth-death skyline plot reveals temporal changes of epidemic spread

- in HIV and hepatitis C virus (HCV)[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(1): 228-233. DOI: 10.1073/pnas.1207965110.
- [15] Mak L, Perera D, Lang R, et al. Evaluation of a phylogenetic pipeline to examine transmission networks in a Canadian HIV cohort[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(2): 196. DOI:10.3390/microorganisms8020196.
- [16] McClung RP, Atkins AD, Kilkenny M, et al. Response to a large HIV outbreak, Cabell County, West Virginia, 2018-2019[J]. *Am J Prev Med*, 2021, 61(5 Suppl 1): S143-150. DOI:10.1016/j.amepre.2021.05.039.
- [17] Wertheim JO, Panneer N, France AM, et al. Incident infection in high-priority HIV molecular transmission clusters in the United States[J]. *AIDS*, 2020, 34(8): 1187-1193. DOI:10.1097/QAD.0000000000002531.
- [18] Dávila-Conn V, García-Morales C, Matías-Florentino M, et al. Characteristics and growth of the genetic HIV transmission network of Mexico City during 2020[J]. *J Int AIDS Soc*, 2021, 24(11):e25836. DOI:10.1002/jia2.25836.
- [19] Cheng ZT, Yan HC, Li QM, et al. Enhanced transmissibility and decreased virulence of HIV-1 CRF07_BC may explain its rapid expansion in China[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4):e0014622. DOI:10.1128/spectrum.00146-22.
- [20] Holtgrave DR, Hall HI, Prejean J. HIV transmission rates in the United States, 2006-2008[OL]. *Open AIDS J*, 2012, 6: 26-28. DOI:10.2174/1874613601206010026.
- [21] Little SJ, Chen T, Wang R, et al. Effective human immunodeficiency virus molecular surveillance requires identification of incident cases of infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(5):842-849. DOI:10.1093/cid/ciab140.
- [22] Li K, Liu ML, Chen HH, et al. Using molecular transmission networks to understand the epidemic characteristics of HIV-1 CRF08_BC across China[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 497-506. DOI: 10.1080/22221751.2021.1899056.
- [23] Yan HC, He WY, Huang LP, et al. The central role of nondisclosed men who have sex with men in human immunodeficiency virus-1 transmission networks in Guangzhou, China[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(5): ofaa154. DOI:10.1093/ofid/ofaa154.
- [24] Zuo LL, Liu K, Liu HL, et al. Trend of HIV-1 drug resistance in China: a systematic review and meta-analysis of data accumulated over 17 years (2001-2017) [J/OL]. *EclinicalMedicine*, 2020, 18:100238. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.100238.
- [25] Wertheim JO, Oster AM, Johnson JA, et al. Transmission fitness of drug-resistant HIV revealed in a surveillance system transmission network[J]. *Virus Evol*, 2017, 3(1): vex008. DOI:10.1093/ve/vex008.
- [26] Zhang F, Liang BY, Liang X, et al. Using molecular transmission networks to reveal the epidemic of pretreatment HIV-1 drug resistance in Guangxi, China[J/OL]. *Front Genet*, 2021, 12: 688292. DOI: 10.3389/fgene.2021.688292.
- [27] Yuan D, Yu B, Li YP, et al. Prevalence and molecular epidemiology of transmitted drug resistance and genetic transmission networks among newly diagnosed people living with HIV/AIDS in a minority area, China[J/OL]. *Front Public Health*, 2021, 9:731280. DOI:10.3389/fpubh.2021.731280.
- [28] Han XX, Zhao B, An MH, et al. Molecular network-based intervention brings us closer to ending the HIV pandemic [J]. *Front Med*, 2020, 14(2): 136-148. DOI: 10.1007/s11684-020-0756-y.
- [29] Turk T, Bachmann N, Kadelka C, et al. Assessing the danger of self-sustained HIV epidemics in heterosexuals by population based phylogenetic cluster analysis[J/OL]. *Elife*, 2017, 6:e28721. DOI:10.7554/eLife.28721.
- [30] Zheng S, Wu JJ, Hu ZW, et al. Epidemiology and molecular transmission characteristics of HIV in the capital city of Anhui Province in China[J]. *Pathogens*, 2021, 10(12): 1554. DOI:10.3390/pathogens10121554.
- [31] Arimide DA, Esquivel-Gómez LR, Kebede Y, et al. Molecular epidemiology and transmission dynamics of the HIV-1 epidemic in Ethiopia: epidemic decline coincided with behavioral interventions before ART scale-up[J/OL]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 821006. DOI: 10.3389/fmicb.2022.821006.
- [32] Poon AFY, Gustafson R, Daly P, et al. Near real-time monitoring of HIV transmission hotspots from routine HIV genotyping: an implementation case study[J]. *Lancet HIV*, 2016, 3(5):e231-238. DOI: 10.1016/s2352-3018(16)00046-1.
- [33] Desai AN, Conyngham SC, Mashas A, et al. Interdisciplinary HIV sentinel case review: identifying practices to prevent outbreaks in Philadelphia[J]. *Am J Prev Med*, 2021, 61(5 Suppl 1):S151-159. DOI:10.1016/j.amepre.2021.05.031.
- [34] 江河, 冯毅, 邵一鸣. HIV传播网络分析方法及测量指标研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2022, 43(1):123-127. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211116-00888.
- Jiang H, Feng Y, Shao YM. Progress in research of HIV transmission network analysis methods and metrics[J]. *Chin J Epidemiol*, 2022, 43(1):123-127. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20211116-00888.
- [35] 夏小亮, 吴尊友, 马焯. 艾滋病感染诊断治疗服务链的研究进展[J]. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21(4):323-326. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.04.001.
- Xia XL, Wu ZY, Ma Y. Progress of HIV care cascade from HIV infection to viral suppression[J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2017, 21(4): 323-326. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.04.001.
- [36] Ragonnet-Cronin M, Hayford C, D'Aquila R, et al. Forecasting HIV-1 genetic cluster growth in Illinois, United States[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2022, 89(1):49-55. DOI:10.1097/qai.0000000000002821.
- [37] Wu ZY, Chen JF, Scott SR, et al. History of the HIV epidemic in China[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2019, 16(6): 458-466. DOI:10.1007/s11904-019-00471-4.
- [38] 甘梦泽, 冯毅, 邢辉. 基于分子网络方法研究 HIV 感染者传播特征的相关进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(11): 1487-1491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.11.026.
- Gan MZ, Feng Y, Xing H. Progress in research on the transmission characteristics of HIV-infected persons based on molecular network method[J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(11): 1487-1491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.11.026.
- [39] Board AR, Oster AM, Song RG, et al. Geographic distribution of HIV transmission networks in the United States[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2020, 85(3): e32-40. DOI:10.1097/qai.0000000000002448.
- [40] Yuan D, Yu B, Liang S, et al. HIV-1 genetic transmission networks among people living with HIV/AIDS in Sichuan, China: a genomic and spatial epidemiological analysis[J/OL]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 18:100318. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100318.
- [41] 洪航, 潘晓红, 许国章. 通过 HIV 溯源和分子网络分析推动艾滋病精准发现与防控[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(12): 2096-2099. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210811-00630.
- Hong H, Pan XH, Xu GZ. Conducting analysis on HIV tracing and molecular network for promoting precise detection, prevention and control of AIDS[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(12):2096-2099. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210811-00630.
- [42] Coltart CEM, Hoppe A, Parker M, et al. Ethical considerations in global HIV phylogenetic research[J]. *Lancet HIV*, 2018, 5(11):e656-666. DOI: 10.1016/s2352-3018(18)30134-6.
- [43] Watson M, Sweeney P. Furthering discussion of ethical implementation of HIV cluster detection and response[J]. *Am J Bioeth*, 2020, 20(10): 24-26. DOI: 10.1080/15265161.2020.1806398.
- [44] Mutenherwa F, Wassenaar D, de Oliveira T. Adding a voice to the unique ethical considerations in molecular HIV surveillance[J]. *Am J Bioeth*, 2020, 20(10): 34-36. DOI: 10.1080/15265161.2020.1806399.
- [45] Dawson L, Benbow N, Fletcher FE, et al. Addressing ethical challenges in US-based HIV phylogenetic research [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(12):1997-2006. DOI:10.1093/infdis/jiaa107.