

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

严延生 翁育伟 陈舸 邵一鸣 王惠榕 潘品良 陈亮 吴守丽 郑兆双 郑健

【摘要】 目的 通过分子流行病学调查,明确福建省人类免疫缺陷病毒-1(HIV-1)流行毒株亚型与艾滋病(AIDS)流行的关系。方法 通过艾滋病监测网络发现全省 HIV/AIDS 病例,应用核苷酸序列分析技术确定 HIV-1 亚型,结合流行病学资料分析福建省 AIDS 的流行状况。结果 截至 2000 年底,全省累计发现 188 例 HIV 感染者,其中 AIDS 59 例(已死亡 53 例)。经异性性接触感染占 65.4%,经血途径感染占 9.0%,境外感染占 44.1%,其中在东南亚等国家感染约占 83.1%,境内感染占 39.9%。41 例 HIV/AIDS 病例的 HIV-1 亚型分析表明福建省存在 A、B、C 和 E 4 种亚型,E 亚型占 75.6%(31/41)均为经异性性接触途径感染,B 亚型 17.1%(7/41),主要经血途径感染。A 和 C 亚型分别为 1 和 2 例。E 亚型基因离散率为 $(12.245 \pm 3.894)\%$,B 亚型基因离散率为 $(10.762 \pm 2.707)\%$ 。表明福建省 E 亚型流行株的来源复杂,与感染地点、时间有关。结论 福建省 AIDS 流行速度正在加快,病毒感染者主要经异性性接触途径感染,HIV-1 流行毒株主要为 E 亚型。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征;人类免疫缺陷病毒-1;亚型;流行病学

Relationship between epidemiology of HIV-1 infection and HIV-1 subtypes in Fujian province YAN Yansheng, WENG Yurwei, CHEN Ge, et al. Fujian Provincial Epidemic and Prevention Station, Fuzhou 350001, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship of AIDS epidemic and HIV-1 subtype in Fujian province of China based on molecular findings. Methods HIV-1 infected persons and patient with AIDS (HIV/AIDS) were identified by AIDS surveillance project in the province. AIDS epidemic situation was estimated by related data collected from the HIV/AIDS cases. HIV-1 C2-V3 region amplified from the PBMC DNA of HIV/AIDS cases was analysed by nucleotide sequencing to identified HIV-1 subtype.

Results One hundred and eighty-eight cases of HIV/AIDS were found from 1987 to the end of 2000. Among 59 AIDS cases, 53 had died. HIV infection through heterosexual contacts took up 65.4%, including 44.1% of them infected abroad. Out of them, 83.1% were infected in Southeast Asia. Thirty-nine point nine percentage of the total HIV(+) were infected in China, while 9.0% were infected through blood transmission. Sequence analysis from 41 specimens showed that there were 4 kinds of HIV-1 subtypes, including A, B, C and E. Subtype E took up 75.6%(31/41), all infected by heterosexual contacts; subtype B taking up 17.1%(7/41) with most of them infected through blood transmission; subtype A and C were seen only 1 and 2 cases respectively. Gene divergence of innergroup of subtypes E was $12.245\% \pm 3.894\%$, while subtype B was $10.762\% \pm 2.707\%$. The high divergence of subtype E could be attributed to the region and time of infection. Conclusion HIV prevalent rate has been increasing in Fujian with major transmission route of heterosexual contact. The dominant strain of HIV-1 was subtype E.

【Key words】 AIDS; HIV-1; Subtype; Epidemiology

1987 年福建省发现首例传入性艾滋病(AIDS)病例,8年后首次从省内性乱人群中发现了感染者,

近几年来从性乱人群中发现了人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者数明显增多,表明福建省 AIDS 的流行已从国外感染逐渐转向境内的扩散传播。省内虽已发现少数经血传播病例和 HIV 孕妇感染者,但主要传播途径为异性性接触,经此途径感染地点复杂,既有东南亚国家、非洲、美国和港澳台地区等,也有相当数量的境内感染。为了对全省艾滋病流行现状

基金项目 福建省自然科学基金资助项目(C9910017);福建省科技项目(2000Z164)

作者单位 350001 福州 福建省卫生防疫站艾滋病防治研究室(严延生、翁育伟、陈舸、王惠榕、陈亮、吴守丽、郑兆双、郑健);卫生部艾滋病预防与控制中心(邵一鸣、潘品良)

以及流行毒株的特征有较完整的认识 ,有必要对 HIV 的流行病学资料及病毒核苷酸序列的特点进行综合研究 ,以了解本省 HIV-1 亚型的特点与感染的关系。

材料与方法

1. 监测对象及 HIV/AIDS 确认方法 :在全省各地具备条件的医疗单位 ,防疫及检疫部门 ,血站(库)等单位设立监测点(初筛实验室) ,采用常规监测及哨点监测的方法。根据卫生部和省艾滋病监测中心确定的重点及高危人群的范围 ,以献血员、回国人员、外籍人员、性乱者、海员、HIV 感染者的密切接触者及吸毒人员等为对象进行监测。按照卫生部颁布的《全国艾滋病检测工作规范》要求检测血清 HIV 抗体。血清标本应用酶联免疫吸附试验(ELISA) ,明胶颗粒凝集(PA)等方法进行初筛试验 ,凡重复阳性者再用蛋白印迹(WB)试验进行确认。在血清标本被确定为 HIV 抗体阳性后 ,即对抗体阳性者进行个案流行病学调查 ,了解其可能的感染途径、地点、时间及可能进一步传播的范围等情况。

2. HIV-1 流行毒株及亚型的鉴定 :

(1)被检对象 :选定 41 例 HIV/AIDS 个体 ,主要为三部分人员 :①本省籍人 ,有嫖娼或卖淫行为 ,感染地点在国内或国外 ,主要为前者 ;②外省人 ,在我省从事性乱活动的感染者 ;③HIV 感染者的配偶或性伴。

(2)亚型分析方法 :参照文献^[1]方法进行。采集 HIV/AIDS 病例全血分离淋巴细胞 ,用 NP40 及蛋白酶 K 裂解法提取细胞基因组 DNA ,选用 4 条引物(env-L ,env-i ,env-k ,env-C)进行巢式-聚合酶链反应(net-PCR)扩增获取 HIV-1 C2-V3 区的 DNA 片段 ,电泳后切取琼脂糖凝胶上的特异 DNA 条带 ,用 Qiaex 试剂(QIAGEN 公司)纯化后用于核苷酸序列测定。以 env-D3h 和 env-f2 为测序引物 ,提纯的 PCR 产物为模板 ,采用荧光标记末端终止物循环测序试剂盒(ABI 公司)进行扩增反应 ,自动 DNA 序列分析仪测序 ,使用 GCG 公司序列分析软件对各样品的序列与国际标准亚型序列进行比较鉴定。

结 果

1. 流行状况 :从 1987 年 1 月至 2000 年 12 月底 ,全省累积发现 188 例感染者 ,其中 AIDS 59 例 ,

已死亡 53 例 ,近年来发现数较多 ,检出率升高(表 1)。

表1 福建省 1987~2000 年 HIV/AIDS 感染例数年度分布

年度	检测人数	感染例数	检出率(/万)
1987~1993	184 456	20	1.08
1994	78 891	12	1.52
1995	101 057	12	1.19
1996	104 967	12	1.14
1997	100 499	14	1.39
1998	93 710	33	3.52
1999	116 606	28	2.40
2000	146 509	57	3.89
合计	926 697	188	2.03

在 188 例感染者中 ,男 138 例 ,女 50 例 ,构成为 2.76:1 ,20~49 岁年龄组占 87.8% ,<20 或>50 岁分别占 2.1% 和 9.0%。本省籍占 108 例 ,外省籍 25 例 ,港澳台胞 10 例 ,华侨 36 例 ,外国人 5 例。经异性性接触途径感染为主 ,占 65.4% ,经血途径(血液制品、静注毒品等)感染占 9.0% ,其余为不详(失访、匿名检测和拒绝调查等)。境内感染占 39.9% ,境外感染占 44.1% ,其余为不详 ;其中在东南亚国家尤其是泰国、柬埔寨等国为多 ,约占 83.1% ,港澳台地区占 3.2% ;人群特征方面 ,境外感染以偷渡、出口劳务、海员、经商人员和华侨为主 ,境内除少数为配偶感染外 ,多数系多性伴或嫖客、暗娼。以小学、初中低文化水平居多 ,职业复杂 ,既有工人、农民(出国劳务、经商)和海员 ,也有干部和教师等成分。感染者主要分布在省会福州地区 ,占发现数的 60.6% ,其他依次为泉州、厦门等沿海地市 ,闽西北山区地市也已发现病例。

2. 分子流行病学调查 :

(1)调查对象的基本情况 :按“材料与方法”中的条件选择 41 个对象。其中男 29 例 ,女 12 例 ,最小年龄 20 岁 ,最大 62 岁 ,平均(45.1±10.1)岁 ;HIV-1 感染者 28 例 ,AIDS 13 例。本省籍 39 例(其中华侨 6 例) ,占 95.1% ,外省籍 2 例。女性中 7 例为 HIV 感染者配偶或性伴 ,5 例为暗娼或多性伴者。男性中嫖客 19 例 ,多性伴 6 例 ,血途径感染 4 例。

(2)亚型分析情况 :从 41 例感染者全血中分离的淋巴细胞制备的 DNA 模板 ,经 net-PCR 扩增后 ,获得可用于序列测定的 HIV-1 env 基因的目的片段。将由 env-D 和 env-f 引物测序结果进行编辑整理后 ,采用引物内侧 247 核苷酸序列 ,应用 pileup 和 pretty 程序进行有关排列和比较 ,计算出其共享序

列。将所测的各标本的核苷酸序列分别与 6 个国际标准亚型 (A~F) 和其他参考毒株的共享序列进行比较, 并进一步做系统树分析 (图 1)。结果表明, 福建省 HIV-1 流行毒株存在 A、B、C 和 E 4 个亚型。

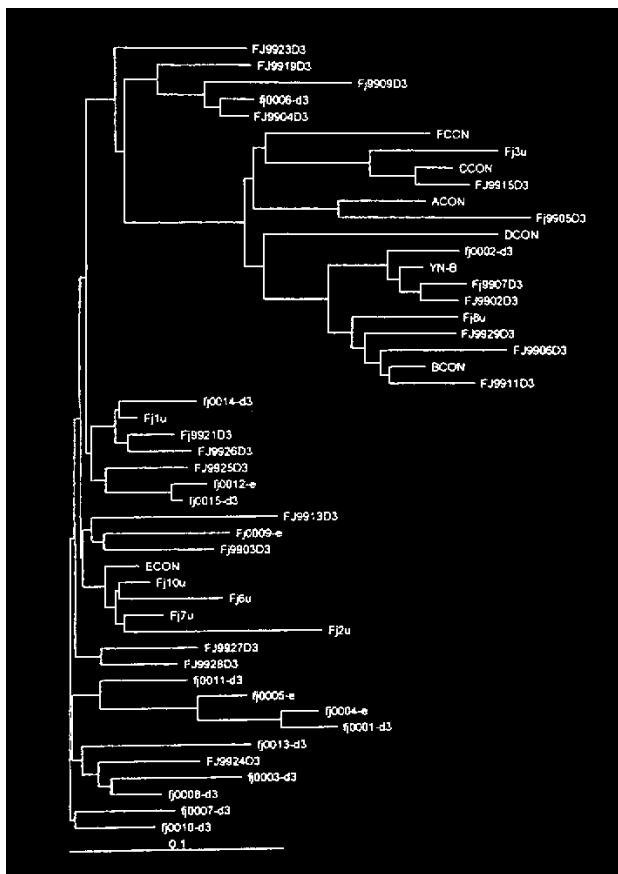


图1 福建省 HIV-1 流行毒株的系统树分析

ACON、BCON、CCON、ECON 和 FCON 分别为 A、B、C、E 和 F 亚型的参考序列,YN-B 为云南 B 亚型的参考序列,其余编号分别为 41 例被检对象

(3) 各亚型与感染流行的关系：

①E 亚型 31 例,占分析总数的 75.6%,为主要流行亚型,型内基因离散率较大,为 $(12.245 \pm 3.894)\%$,反映出本型感染的复杂性。其中男 21 例,女 10 例。女性中 5 例为男性感染者的配偶,其他主要为嫖客、暗娼或多性伴者。感染者中除 1 例为外省籍暗娼外,其余均为本省籍人或华侨。感染地点在境内为 16 例,其余为在泰国、柬埔寨、日本等东南亚国家或港澳台地区感染,本型所有感染者均为经异性性接触途径感染。

②B 亚型 7 例,占分析总数的 17.1%,为第二流

行亚型,型内基因离散率为 $(10.762 \pm 2.707)\%$ 。其中男6例,女1例。境内感染4例,主要为经血途径(受血或血制品)感染,其余3例到过美国,其中2例有性乱史,1例情况不详。

③C亚型 2例,男女各1例,占4.8%。在新疆静注毒品1例,另1例可能经性途径感染。

④A 亚型 1 例,占2.4%。系在尼日利亚感染的嫖客。

讨 论

福建省自 1977 年起性病卷土重来,不仅疫情上升较快,而且扩散迅速。近几年每年病例数约在 1.5 万~1.6 万左右,1999 年则报告为 25 362 例,推测实际病例为报告数的 5~8 倍,其中梅毒发病率为全国高发区之一^[2]。伴随性病发病率的逐年增高,给艾滋病的扩大流行创造了条件。此外,福建地处东南沿海,华侨众多,对外交往广泛,外派、劳务出国和偷渡人员也多,其中少数人在境外尤其在东南亚国家嫖娼引起感染,入境后再通过性途径传播扩散,形成在本省内扩大流行的趋势。在所发现的 188 例 HIV/AIDS 感染者中,只有 140 例的调查资料可以判断可能的感染途径,其中 123 例可判定为经性接触传播,17 例经血传播,其余 48 例“不详”者,可推测多数系性接触途径感染。仅就 140 例可分析资料而言,性途径感染已占 87.9%(123/140),因此,估计 90% 以上的本省 HIV/AIDS 系经性接触途径感染,远高于 65.4% 的调查分析数据。经血途径感染的病例中,除 4 例系本省主要由血制品感染外,其他 13 例系在外省感染的病例(外科输血、静注毒品者或地下血站供血员)。因此,经性途径传播扩散 HIV-1 是福建省艾滋病流行的主要特点,但 HIV-1 在本省静注毒品者中传播的可能性是存在的,应引起高度重视。

本省 HIV 传播方式与云南、新疆、四川和广西等省(自治区)以静注毒品引起的 HIV 流行有明显不同,流行的毒株也不一样。上述这些地方 HIV-1 病毒流行株主要为 B 亚型,此外也出现少数 C 亚型^[3-7],而我们分析的 41 份标本中,E 亚型占 75.6% ,B 亚型占 17.1% ,A、C 亚型总共才 3 例。虽然本省已发现全国首例 HIV-2 感染者^[8,9],但与全球绝大多数地区一样,HIV-1 是本省主要流行毒株,因此对 HIV-1 亚型的分型研究显得十分重要。与 B 亚型不同的是,E 亚型的基因离散率为 $(12.245 \pm$

3.894%) ,反映了本省 HIV-1 毒株变异性大的特点。流行病学调查表明 ,本省境外感染主要系在东南亚国家 ,尤其是泰国、柬埔寨等国。泰国是亚洲太平洋地区 HIV 流行最早也是最严重的国家之一 ,在静注毒品人群中主要流行的是 B 亚型 ,而经性接触途径传播的主要是 E 亚型 ,从 20 世纪 80 年代末 90 年代初起就向周边国家扩散蔓延^[10-13] ,包括日本在内的大多数东南亚国家都受其流行的影响 ,我国东南沿海地区经性接触流行的 E 亚型也主要是泰国起源的毒株 ,经过 10 年左右在不同国家和地区的流行及先后不同时间传入我国 ,其基因变异程度必然较大 ,其次经性接触传播是一种散发流行的过程 ,与血源性传播造成局部爆发性流行过程毒株变异不大、序列离散率小不同。因此 ,本省 E 亚型流行株离散率大的原因可能是不同感染地点、不同感染毒株以及流行时间不同 3 个综合因素的结果。

参 考 文 献

- 1 邵一鸣 ,赵全璧 ,王斌 ,等. 我国云南地区 HIV 感染者 HIV 毒株膜蛋白基因的序列测定和分析. 病毒学报 ,1994 ,10:291-299.
- 2 全国性病监测协作组. 1999 年全国性病流行病学分析. 中国性病艾滋病防治杂志 ,2000 ,6:129-132.
- 3 李允文 ,邵一鸣 ,罗小光 ,等. 湖北省 HIV-1 流行毒株的基因序列测定和亚型分析. 中华流行病学杂志 ,1997 ,18:217-219.
- 4 藤智平 ,朱托夫 ,段一娟 ,等. 我国云南瑞丽市区 HIV 感染者 HIV 分子流行病学分析. 中国性病艾滋病杂志 ,1995 ,1:1-5.
- 5 白徇华 ,管永军 ,张远志 ,等. 新疆乌鲁木齐 HIV-1 流行毒株膜蛋白 C2-V3 区序列测定和亚型分析. 病毒学报 ,1997 ,13:341-343.
- 6 秦光明 ,邵一鸣 ,刘刚 ,等. 四川省 HIV-1 流行毒株序列测定和亚型分析. 中华流行病学杂志 ,1998 ,19:39-42.
- 7 陈杰 ,刘伟 ,Nancy LY ,等. 广西 HIV-1 首次分子流行病学分析. 中华流行病学杂志 ,1999 ,20:74-76.
- 8 严延生 ,郑兆双 ,陈舸 ,等. 我国首例 HIV-2 感染者的确认. 中国性病艾滋病防治杂志 ,2000 ,6:16-18.
- 9 翁育伟 ,严延生 ,陈舸 ,等. 我国首次发现的 HIV-2 型病毒的分子生物系证据. 海峡预防医学杂志 ,2000 ,6:1-3.
- 10 Cassol S ,Weniger BG ,Babu PG ,et al. Detection of HIV type 1 env subtypes A ,B ,C ,and E in Asia using dried blood spots : a new surveillance tool for molecular epidemiology. AIDS Res Hum Retroviruses ,1996 ,12:1435-1441.
- 11 Menu E ,Reynes JM ,Muller-Trutwin MC ,et al. Predominance of CCR5-dependent HIV-1 subtype E isolates in Cambodia. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol ,1999 ,20:481-487.
- 12 Ou CY ,Takebe Y ,Weniger BG ,et al. Independent introduction of two major HIV-1 genotypes into distinct high-risk populations in Thailand. Lancet ,1993 ,341:1171-1174.
- 13 Subbarao S ,Limpakarnjanarat K ,Mastro TD. HIV type 1 in Thailand ,1994-1995 : persistence of two subtypes with low genetic diversity. AIDS Res Hum Retroviruses ,1998 ,14:319-327.

(收稿日期 2001-01-17)
(本文编辑 :张林东)

· 短篇报道 ·

齐齐哈尔铁路地区洪灾后传染病发病情况及防治对策分析

王明昕

齐齐哈尔市地处嫩江流域 ,1998 年遭受了百年不遇的特大洪灾 ,齐齐哈尔铁路地区(齐铁地区)是全国铁路受灾最重的地区。全区总人口 20 万 ,为了解灾区疫情的变化情况 ,本文对齐铁地区灾后 2 年的传染病(排除计划免疫相关疾病和性传播疾病)发病情况进行了分析。

1. 洪灾前后传染病发病情况 :1998~2000 年发生痢疾分别为 81、103 及 109 例 ,肝炎 155、231 及 212 例 ,出血热 2、3 及 0 例。传染病发病率 1998 年为 119/10 万 ,1999 年为 170/10 万 ,2000 年为 160.5/10 万。1998 年和 1999 年发病率间的差异有非常显著性($u = 4.246$, $P < 0.01$) ;2000 年和 1999 年发病率间的差异无显著性($u = 0.740$, $P > 0.05$) ;

1999 年痢疾发病增长率为 27% ,肝炎发病增长率为 49%(乙型肝炎 11%、其他肝炎 71%) ,并且发生 2 例霍乱和 1 例疟疾。

2. 讨论 :

(1)1999 年传染病发病率明显高于 1998 年 ,特别是肠道传染病 ,肝炎发病增长率最高 ,其次为痢疾 ,可见洪灾后的传染病控制重点应以预防肠道传染病为主。

(2)2000 年发病率比 1999 年发病率低 ,但两者间的差异无显著性 ,可见灾后防病是一项长期的任务 ,特别是预防散发病例的发生。

总之 ,各级卫生行政部门要重视灾后传染病爆发往往存在滞后效应的问题 ,时刻不能放松灾后防大疫的警惕性。

(收稿日期 2001-07-02)
(本文编辑 :段江娟)