

河南省2011—2016年HIV感染长期不进展者人类白细胞抗原基因多态性分析

薛秀娟¹ 闫江舟¹ 程栋² 刘春华¹ 刘佳¹ 刘铮³ 田随安¹ 孙定勇¹ 张伯伟³ 王哲¹

¹河南省疾病预防控制中心性病艾滋病防治研究所, 郑州 450016; ²新乡市疾病预防控制中心 453000; ³河南省红十字血液中心, 郑州 450016

通信作者: 王哲, Email: wangzhe@hncdc.com.cn

【摘要】 目的 分析河南省 HIV 感染长期不进展者 (LTNP) 病程进展及人类白细胞抗原 (HLA) 基因多态性特征。方法 采用回顾性研究, 对河南省 2011—2016 年检测及随访信息完整的 48 例 LTNP 进行分析, 探讨随访期间 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 (CD₄)、病毒载量 (VL) 的变化情况。采用聚合酶链式反应—序列特异性寡核苷酸探针技术 (PCR-SSOP) 对 LTNP 及健康对照的 HLA-A、HLA-B 和 HLA-DRB1 基因位点多态性进行分析。结果 2011—2016 年 48 例 LTNP 6 次随访检测发现, CD₄ 的四分位数从 601.00 (488.50 ~ 708.72) 个/μl 降低至 494.00 (367.00 ~ 672.00) 个/μl, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。log₁₀VL 的四分位数从 3.40 (2.87 ~ 3.97) 上升到 3.48 (2.60 ~ 4.37), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。HLA 基因位点多态性分析显示, HLA-B*13:02、HLA-B*40:06 位点多分布在 LTNP 中 ($P < 0.05$), 而 HLA-B*46:01、HLA-DRB1*09:01 在健康对照中常见 ($P < 0.05$)。结论 河南省 LTNP CD₄ 有逐年下降的趋势, HLA-B*13:02、HLA-B*40:06 等位基因位点可能与延缓本地区 LTNP 疾病进程有关。

【关键词】 艾滋病病毒; 长期不进展者; 人类白细胞抗原; 基因多态性

基金项目: 河南省基础与前沿技术研究课题 (162300410123); 河南省医学科技攻关计划 (201602311); 国家科技重大专项 (2018ZX10715009-003-002, 2017ZX10201101-001-010)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.018

Human leukocyte antigen polymorphism of HIV infected persons without disease progress for long-term in Henan province, 2011–2016

Xue Xiujuan¹, Yan Jiangzhou¹, Cheng Dong², Liu Chunhua¹, Liu Jia¹, Liu Zheng³, Tian Sui¹, Sun Dingyong¹, Zhang Bowei³, Wang Zhe¹

¹Department of AIDS/STD Control and Prevention, Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China; ²Xinxiang Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Xinxiang 453000, China; ³Henan Red Cross Blood Center, Zhengzhou 450016, China

Corresponding author: Wang Zhe, Email: wangzhe@hncdc.com.cn

【Abstract】 Objective To understand the disease progression and human leukocyte antigen (HLA) gene polymorphism of HIV-infected persons without disease progress for long term, also known as long-term non-progressors (LTNPs), in Henan province. **Methods** A retrospective study was conducted in 48 LTNPs with complete detection and follow-up information during 2011–2016 in Henan. Changes of CD₄⁺T cells counts (CD₄) and viral load (VL) during follow-up period were discussed. Polymerase chain reaction-sequence-specific oligonucleotide probe (PCR-SSOP) was used for the analyses of HLA-A, HLA-B and HLA-DRB1 alleles between LTNPs and healthy controls. **Results** From 2011 to 2016, forty-eight LTNPs showed a decrease of the quartile ($P_{25}-P_{75}$) of CD₄ from 601.00 (488.50–708.72) /μl to 494.00 (367.00–672.00)/μl, and the difference was significant ($P < 0.05$). The increase of the quartile ($P_{25}-P_{75}$) of log₁₀VL from 3.40 (2.87–3.97) to 3.48 (2.60–4.37), but the difference was not significant ($P > 0.05$). HLA polymorphism analysis revealed that HLA-B*13:02 and HLA-B*40:06 were more common in LTNPs ($P < 0.05$), while HLA-B*46:01 and HLA-DRB1*09:01 were more common in healthy controls ($P < 0.05$). **Conclusions** The CD₄ of LTNPs in Henan showed a downward trend year by year. HLA-B*13:02 and B*40:06 might be associated with delayed disease progression for HIV infected persons in Henan.

【Key words】 HIV; Long-term non-progressor; Human leukocyte antigen; Genetic polymorphism

Fund programs: Henan Province Basic and Frontier Technology Research Project (162300410123); Henan Medical Science and Technology Research Program (201602311); National Science and Technology Major Project (2018ZX10715009-003-002, 2017ZX10201101-001-010)
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.018

近年来,河南省一部分经既往采供血途径感染 HIV 的长期不进展者(long-term nonprogressors, LTNP)不断引起关注^[1],开展该人群的相关研究有助于了解艾滋病疾病进程与进展特征,为有效制定艾滋病预防控制策略提供依据。本研究在前期研究基础上^[2-3],通过连续的跟踪随访,针对既往建立的 HIV 感染 LTNP 队列进行了6年的随访检测监测,以期进一步发现本地区 LTNP 的病程进展特征,同时采用聚合酶链式反应-序列特异性寡核苷酸探针技术(polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probe, PCR-SSOP)从遗传学方向对该人群及健康对照的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)进行检测,以探讨河南 LTNP 疾病进程与 HLA 基因多态性的相关性。

对象与方法

1. 研究对象:①LTNP:基于既往建立的 LTNP 队列,按照感染时间>10年、未接受抗病毒治疗、免疫状况较好、临床未出现 AIDS 典型症状为纳入标准进行筛选。以其中2011—2016年检测及随访信息完整的48例为研究对象,自2011年2月开始每年随访检测1次,连续随访6年。②健康对照:以49例经输血前梅毒、HIV、HBV、HCV 4项指标检测结果阴性的无偿献血者为健康对照。所有研究对象自愿接受调查并签署知情同意书。对有明显心理疾病或精神疾病影响研究对象进行排除。该研究经河南省 CDC 伦理委员会审核通过。

2. LTNP 艾滋病相关指标检测:①CD₄⁺T 淋巴细胞计数(CD₄)、病毒载量(viral load, VL):LTNP 在2011—2016年,每次均被采集 EDTA-K₂ 抗凝全血 10 ml,分离 2 ml 采用 FACSCalibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)进行 CD₄ 检测。剩余标本于 6 h 内 3 000 g 离心 10 min 分离血浆后使用 NucliSens® EasyQ 病毒载量试剂盒(法国生物梅里埃公司)进行 VL 检测。②HCV 抗体:对2011年采集的血浆样本使用 HCV 抗体诊断试剂盒(中国厦门英科新创科技有限公司)进行基线水平 HCV 抗体检测。③HIV-DNA:对2016年样本使用 Qiagen 全自动核酸提取仪(德国 Qiagen 公司)提取人类基因组 DNA,应用荧光实时定量 PCR 的方法(中国广州海力特公司)在 ABI

7500 仪器上按照试剂盒步骤进行 HIV-DNA 的定量检测。

3. HLA 基因多态性检测:TBG 全自动核酸提取仪提取2016年所采集 LTNP 及健康对照的 DNA 样本(美国 TBG 公司),利用 Luminex 平台(美国 Thermo Fisher 公司),采用 PCR-SSOP 对 HLA-A、B、DRB1 基因位点多态性进行分析。

4. 统计学分析:应用 SPSS 19.0 软件分析,计算 CD₄ 和 log₁₀VL 的 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 。采用 Wilcoxon-Mann-Whitney 非参数检验比较 48 例 LTNP 6 次随访期间 CD₄、log₁₀VL 的总体变化。 χ^2 检验或者确切概率法比较 LTNP 和健康对照 HLA-A、B、DRB1 等位基因位点分布差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 基本情况:48 例 LTNP, 66.67%(32/48) 为既往采供血途径感染,男性 32 例,女性 16 例,均为汉族,年龄(49.29 ± 11.24)岁,具体人口学特征见表 1。49 例健康对照,男性 30 例,女性 19 例,均为汉族。年龄(36.58 ± 9.16)岁。经统计学比较分析,两组对象在性别和年龄构成的差异无统计学意义($\chi^2 = 0.311$, $P = 0.577$; $\chi^2 = 0.809$, $P = 0.420$)。

2. LTNP 艾滋病相关指标分析:①CD₄、log₁₀VL 的 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 结果:48 例 LTNP CD₄、log₁₀VL 的 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 随访基线值分别为 601.00 (488.50 ~ 708.72) 个/μl、3.40 (2.87 ~ 3.97) 拷贝/ml。2011—2016 年 6 次随访期间二者总体变化进行统计学分析,CD₄ 变化差异有统计学意义($\chi^2 = 13.699$, $P = 0.018$); log₁₀VL 差异无统计学意义($\chi^2 = 11.025$, $P = 0.051$)。见表 2。②HCV 抗体检测情况:34 例(70.83%) HCV 抗体阳性,14 例(29.17%) HCV 抗体阴性。③HIV-DNA 检测结果:荧光实时定量 PCR 方法检测 LTNP 体内 HIV-DNA [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 总体水平为 750.00 (337.00 ~ 1 188.00) 拷贝/ml,最大值和最小值分别为 56.00 和 1 607.00 拷贝/ml。

3. HLA 基因多态性检测结果:PCR-SSOP 技术分析 LTNP 与健康对照的 HLA-A、B、DRB1 基因位点多态性发现,HLA-B 位点 B*13:02、B*40:06 在 LTNP 中的分布高于健康对照($\chi^2 = 3.766$, $P = 0.042$; $\chi^2 = 4.990$, $P = 0.025$),而 B*46:01 仅出现在健康对

表1 2011—2016年河南省HIV感染长期不进展者人口学特征

| 人口学特征 | 人数 | 构成比(%) | χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|------------|----|--------|------------|------------|
| 性别 | | | 48.00 | 0.00 |
| 男 | 32 | 66.67 | | |
| 女 | 16 | 33.33 | | |
| 年龄组(岁) | | | 86.20 | 0.00 |
| ≤20 | 4 | 8.33 | | |
| 21~ | 0 | 0.00 | | |
| 41~ | 27 | 56.25 | | |
| 51~ | 17 | 35.42 | | |
| 职业 | | | 27.54 | 0.00 |
| 学生 | 4 | 8.33 | | |
| 农民 | 44 | 91.67 | | |
| 诊断时间 | | | 22.44 | 0.00 |
| 2002—2004年 | 3 | 6.25 | | |
| 2004—2006年 | 45 | 93.75 | | |
| 婚姻 | | | 111.39 | 0.00 |
| 未婚 | 8 | 16.67 | | |
| 已婚 | 21 | 43.75 | | |
| 离异/丧偶 | 17 | 35.42 | | |
| 不详 | 2 | 4.16 | | |
| 文化程度 | | | 144.00 | 0.00 |
| 小学 | 16 | 33.33 | | |
| 初中 | 25 | 52.08 | | |
| 高中/中专 | 1 | 2.08 | | |
| 文盲 | 6 | 12.51 | | |
| 感染途径 | | | 89.91 | 0.00 |
| 血液 | 32 | 66.67 | | |
| 母婴 | 4 | 8.33 | | |
| 异性 | 10 | 20.84 | | |
| 吸毒 | 1 | 2.08 | | |
| 不详 | 1 | 2.08 | | |

表2 2011—2016年河南省HIV感染长期不进展者CD₄⁺T淋巴细胞计数与病毒载量变化情况

| 随访时间(年) | CD ₄ ⁺ T淋巴细胞计数(个/μl) | 病毒载量常用对数值(log ₁₀ 拷贝/ml) |
|------------|--|------------------------------------|
| 2011 | 601.00(488.50 ~ 708.72) | 3.40(2.87 ~ 3.97) |
| 2012 | 614.00(499.00 ~ 724.00) | 2.91(2.52 ~ 3.83) |
| 2013 | 593.50(504.62 ~ 727.50) | 3.05(2.60 ~ 3.72) |
| 2014 | 562.50(473.75 ~ 712.25) | 2.83(2.44 ~ 3.76) |
| 2015 | 539.00(416.75 ~ 635.75) | 3.95(2.90 ~ 4.52) |
| 2016 | 494.00(367.00 ~ 672.00) | 3.48(2.60 ~ 4.37) |
| χ^2 值 | 13.699 | 11.025 |
| <i>P</i> 值 | 0.018 | 0.051 |

注:括号外数据为*M*,括号内数据为*P*₂₅~*P*₇₅

照中($\chi^2=4.333, P=0.037$),HLA-DRB1*09:01在健康对照中常见($\chi^2=4.166, P=0.041$)。见表3。

讨 论

对48例LTNP的调查研究发现,该人群多为≥40岁男性农民,感染途径以既往采供血为主。CD₄和VL的随访6年的数据分析显示,该人群健康状况良好,体内病毒复制水平较稳定,但CD₄有逐年下降

表3 2011—2016年河南省HIV感染长期不进展者(LTNP)与健康对照HLA-A、B、DRB1基因位点多态性分析

| 等位基因 | LTNP | 健康对照 | OR值(95%CI) | χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------|-----------|-----------|-----------------------|------------|------------|
| HLA-A | | | | | |
| 01:01 | 7(14.58) | 5(10.20) | 1.502(0.442 ~ 5.109) | 0.429 | 0.513 |
| 02:01 | 9(18.75) | 16(32.65) | 0.476(0.186 ~ 1.217) | 2.450 | 0.118 |
| 02:03 | 2(4.17) | 2(4.08) | 1.002(0.138 ~ 7.562) | 0.000 | 1.000 |
| 02:06 | 16(33.33) | 17(34.69) | 0.941(0.406 ~ 2.181) | 0.020 | 0.888 |
| 02:07 | 2(4.17) | 4(8.16) | 0.489(0.085 ~ 2.805) | 0.156 | 0.693 |
| 03:01 | 4(8.33) | 5(10.20) | 0.800(0.201 ~ 3.179) | 0.000 | 1.000 |
| 11:01 | 13(27.08) | 17(34.69) | 0.699(0.294 ~ 1.663) | 0.657 | 0.417 |
| 24:02 | 8(16.67) | 16(32.65) | 0.413(0.157 ~ 1.084) | 3.328 | 0.068 |
| 26:01 | 2(4.17) | 3(6.12) | 0.667(0.106 ~ 4.178) | 0.000 | 1.000 |
| 30:01 | 12(25.00) | 8(16.33) | 1.708(0.628 ~ 4.645) | 1.114 | 0.291 |
| 31:01 | 7(14.58) | 2(4.08) | 4.012(0.789~20.403) | 2.052 | 0.152 |
| 32:01 | 3(6.25) | 2(4.08) | 1.567(0.250 ~ 9.818) | 0.001 | 0.981 |
| 33:03 | 8(16.67) | 8(16.33) | 1.025(0.351 ~ 2.996) | 0.002 | 0.964 |
| HLA-B | | | | | |
| 07:02 | 4(8.33) | 5(10.20) | 0.800(0.201 ~ 3.179) | 0.000 | 1.000 |
| 13:01 | 2(4.17) | 3(6.12) | 0.667(0.106 ~ 4.178) | 0.000 | 1.000 |
| 13:02 | 16(33.33) | 8(16.33) | 2.563(0.975 ~ 6.736) | 3.766 | 0.042 |
| 15:01 | 3(6.25) | 3(6.12) | 1.022(0.196 ~ 5.335) | 0.000 | 1.000 |
| 15:02 | 1(2.08) | 2(4.08) | 0.500(0.044 ~ 5.704) | 0.000 | 1.000 |
| 15:11 | 1(2.08) | 3(6.12) | 0.326(0.033 ~ 3.252) | 0.240 | 0.624 |
| 27:05 | 3(6.25) | 1(2.04) | 3.200(0.321 ~ 31.899) | 0.283 | 0.595 |
| 35:01 | 5(10.42) | 4(8.16) | 1.308(0.329 ~ 5.198) | 0.001 | 0.974 |
| 35:03 | 2(4.17) | 2(4.08) | 1.002(0.138 ~ 7.562) | 0.000 | 1.000 |
| 37:01 | 2(4.17) | 2(4.08) | 1.002(0.138 ~ 7.562) | 0.000 | 1.000 |
| 39:01 ^a | 1(2.08) | 1(2.04) | 1.021(0.062 ~ 16.809) | - | 1.000 |
| 40:01 | 4(8.33) | 7(14.29) | 0.545(0.149 ~ 2.000) | 0.854 | 0.355 |
| 40:02 | 5(10.42) | 2(4.08) | 2.733(0.504 ~ 4.827) | 0.661 | 0.416 |
| 40:06 | 12(25.00) | 4(8.16) | 3.750(1.114 ~ 12.620) | 4.990 | 0.025 |
| 44:03 | 6(12.50) | 3(6.12) | 2.190(0.515 ~ 9.316) | 0.536 | 0.464 |
| 46:01 | 0(0.00) | 6(12.24) | - | 4.333 | 0.037 |
| 48:01 | 2(4.17) | 4(8.16) | 0.489(0.085 ~ 2.805) | 0.156 | 0.693 |
| 51:01 | 6(12.50) | 6(12.24) | 1.024(0.306 ~ 3.429) | 0.001 | 0.970 |
| 54:01 | 1(2.08) | 3(6.12) | 0.326(0.033 ~ 3.252) | 0.240 | 0.624 |
| 57:01 | 4(8.33) | 2(4.08) | 2.136(0.373 ~ 12.251) | 0.200 | 0.654 |
| 58:01 | 3(6.25) | 6(12.24) | 0.478(0.112 ~ 2.032) | 0.446 | 0.504 |
| 52:01 | 1(2.08) | 4(8.16) | 0.239(0.026 ~ 2.224) | 0.801 | 0.371 |
| 55:02 | 1(2.08) | 2(4.08) | 0.500(0.044 ~ 5.704) | 0.000 | 1.000 |
| HLA-DRB1 | | | | | |
| 01:01 | 4(8.33) | 3(6.12) | 1.394(0.295 ~ 6.587) | 0.001 | 0.977 |
| 03:01 | 2(4.17) | 5(10.20) | 0.383(0.071 ~ 2.076) | 0.572 | 0.449 |
| 04:01 ^a | 1(2.08) | 1(2.04) | 1.021(0.062 ~ 16.809) | - | 1.000 |
| 04:04 | 2(4.17) | 1(2.04) | 2.087(0.183 ~ 23.807) | 0.000 | 0.986 |
| 04:05 | 1(2.08) | 6(12.24) | 0.152(0.018 ~ 1.318) | 2.376 | 0.123 |
| 07:01 | 21(43.75) | 14(28.57) | 1.944(0.838 ~ 4.514) | 2.422 | 0.120 |
| 08:03 | 2(4.17) | 4(8.16) | 0.489(0.085 ~ 2.805) | 0.156 | 0.693 |
| 09:01 | 5(10.42) | 13(26.53) | 0.322(0.105 ~ 0.989) | 4.166 | 0.041 |
| 11:01 | 8(16.67) | 5(10.20) | 1.760(0.532 ~ 5.823) | 0.873 | 0.350 |
| 12:01 | 2(4.17) | 4(8.16) | 0.489(0.085 ~ 2.805) | 0.156 | 0.693 |
| 12:02 | 7(14.58) | 6(12.24) | 1.224(0.379 ~ 3.948) | 0.114 | 0.735 |
| 13:01 | 3(6.25) | 1(2.04) | 3.200(0.321 ~ 31.899) | 0.283 | 0.595 |
| 13:02 | 4(8.33) | 3(6.12) | 1.394(0.295 ~ 6.587) | 0.001 | 0.977 |
| 14:03 ^a | 1(2.08) | 1(2.04) | 1.021(0.062 ~ 16.809) | - | 1.000 |
| 14:05 | 2(4.17) | 2(4.08) | 1.002(0.138 ~ 7.562) | 0.000 | 1.000 |
| 15:01 | 14(29.17) | 15(30.16) | 0.933(0.391 ~ 2.227) | 0.024 | 0.876 |
| 16:02 | 5(10.42) | 3(6.12) | 1.783(0.402 ~ 7.915) | 0.160 | 0.689 |
| 10:01 ^a | 1(2.08) | 1(2.04) | 1.021(0.062 ~ 16.809) | - | 1.000 |
| 14:07 ^a | 1(2.08) | 0(0.00) | - | - | 0.495 |
| 15:02 | 3(6.25) | 4(8.16) | 0.750(0.159 ~ 3.544) | 0.000 | 1.000 |

注:括号外数据为位点数,括号内数据为各位点占研究对象的比列;^a位点为理论频数<1,采用Fisher确切概率法计算*P*值

的趋势,这与先前的调查结果相一致^[2-4]。有研究认为,患者的 HIV-DNA、VL 与 HIV 感染途径和 CD₄ 密切相关,长期无症状的 HIV 感染者,外周单个核细胞中 HIV-DNA 和血浆 VL 的量比较稳定,如此两项指标升高则提示疾病快速进展^[5]。本研究进行了 HIV-DNA 水平的测定,发现研究对象在 VL 稳定的同时,机体 HIV-DNA 也处于较低水平。HCV 与 HIV 均为 RNA 病毒,感染途径相似,因而存在相当数量的双重感染患者^[6-7],本研究发现这些 LTNP 中 HCV 抗体阳性率为 70.83%,在 HIV 和 HCV 双重感染的长期压力下,该人群机体状况仍保持良好,其机制有待研究,宿主体内两种病毒的进化及相互作用也未阐明^[8]。部分 LTNP 会出现疾病进展,HCV 对艾滋病病程的影响作用^[9],HCV 对艾滋病抗病毒治疗后免疫重建效果影响等^[10],均需要长期的随访和进一步研究。

HLA-B 的基因多样,由其介导的特异性免疫反应在抗 HIV 的过程中发挥着重要作用且与疾病进程密切相关^[11-12]。本研究初步对 LTNP 与健康人群的 HLA-A、HLA-B、HLA-DRB1 基因位点进行了分析,发现 HLA-B*13:02 和 HLA-B*40:06 多出现在 LTNP,而 HLA-B*46:01 和 HLA-DRB1*09:01 则多出现在健康对照中。LTNP HLA-B*13:02 位点分布较多可能与该编码蛋白区域与 HIV Gag 429~437 位点结合,产生细胞毒性 T 淋巴细胞反应,使 VL 处于较低水平有关^[13],从而可能延缓疾病进展;许铭炎等^[14]对维吾尔族人群的 HLA-B 基因与 HIV 感染的易感性/抵抗性相关性研究发现,HLA-B*40 基因可能与抵抗 HIV 感染有关,本研究发现 LTNP 的 HLA-B*40:06 基因频数较高,也与前述研究的结论相印证;HLA-DRB1*09:01 在健康对照组中常见,是否提示以上位点对 HIV 感染不敏感,仍需进一步研究。

本研究的病例数量有限,使得遗传学研究中大样本研究信息获得受限。部分指标检测数量少,尚不能明确对疾病进程的影响程度,下一步将增加相关病例的数量并添加更多指标以进行更可靠的分析。遗传背景的差异可能是导致本研究与其他研究结论差异的原因,在下一步研究中应予以考虑。

综上所述,河南省 LTNP CD₄ 有逐年下降的趋势,HLA-B*13:02、HLA-B*40:06 等位基因位点可能与延缓本地区 LTNP 疾病进程有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 刘佳,樊盼英,薛秀娟,等. 河南省 HIV 感染长期不进展者及病毒控制者病例特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(2): 227-231. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.016.
Liu J, Fan PY, Xue XJ, et al. Characteristics of long-term non-progressors and HIV controllers among HIV-infections in Henan, China [J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(2): 227-231. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.016.
- [2] 薛秀娟,孙国清,刘春华,等. 河南省 HIV 感染长期不进展者随访研究[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(8): 684-687. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.08.007.
Xue XJ, Sun GQ, Liu CH, et al. A follow-up study of HIV long-term non-progress populations in Henan province [J]. Chin J Prev Med, 2014, 48(8): 684-687. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.08.007.
- [3] 薛秀娟,田随安,朱谦,等. 河南省 26 例 HIV 感染长期不进展者病程进展及耐药情况[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(2): 143-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.008.
Xue XJ, Tian SA, Zhu Q, et al. Detection and analysis of 26 cases of long-term non-progressors who infected HIV in Henan province [J]. Chin J Prev Med, 2016, 50(2): 143-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.008.
- [4] 薛秀娟,刘佳,田随安,等. 河南省 HIV 新报告感染者和长期感染者的病程进展调查[J]. 现代预防医学, 2015, 42(8): 1495-1497.
Xue XJ, Liu J, Tian SA, et al. Research of HIV progression between newly reported and chronically infected patients in Henan [J]. Mod Prev Med, 2015, 42(8): 1495-1497.
- [5] Avettand-Fènoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, et al. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications [J]. Clin Microbiol Rev, 2016, 29(4): 859-880. DOI: 10.1128/CMR.00015-16.
- [6] Kerkerian G, Alimohammadi A, Raycraft T, et al. Repeated spontaneous clearance of hepatitis C virus infection in the setting of long-term non-progression of HIV infection [J]. Infect Dis Rep, 2017, 9(3): 7142. DOI: 10.4081/idr.2017.7142.
- [7] Rich KM, Bia J, Altice FL, et al. Integrated models of care for individuals with opioid use disorder: How do we prevent HIV and HCV? [J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2018, 15(3): 266-275. DOI: 10.1007/s11904-018-0396-x.
- [8] Chen Y, Shen CL, Guha D, et al. Identification of the transcripts associated with spontaneous HCV clearance in individuals co-infected with HIV and HCV [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 693. DOI: 10.1186/s12879-016-2044-7.
- [9] Leszczyszyn-Pynka M, Ciejak P, Maciejewska K, et al. Hepatitis C coinfection adversely affects the life expectancy of people living with HIV in northwestern Poland [J]. Arch Med Sci, 2018, 14(3): 554-559. DOI: 10.5114/aoms.2016.58744.
- [10] Gupta S, Malhotra B, Tiwari JK, et al. Cluster of differentiation 4⁺ T-cell counts and human immunodeficiency virus-1 viral load in patients coinfecting with hepatitis B virus and hepatitis C virus [J]. J Lab Physicians, 2018, 10(2): 162-167. DOI: 10.4103/JLP.JLP_37_17.
- [11] Kiepiela P, Leslie AJ, Honeyborne I, et al. Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA [J]. Nature, 2004, 432(7018): 769-775. DOI: 10.1038/nature03113.
- [12] Killian MS, Teque F, Sudhagoni R. Analysis of the CD₈⁺ T cell anti-HIV activity in heterologous cell co-cultures reveals the benefit of multiple HLA class I matches [J]. Immunogenetics, 2018, 70(2): 99-113. DOI: 10.1007/s00251-017-1021-7.
- [13] Honeyborne I, Prendergast A, Pereyra F, et al. Control of human immunodeficiency virus type 1 is associated with HLA-B*13 and targeting of multiple gag-specific CD₈⁺ T-cell epitopes [J]. J Virol, 2007, 81(7): 3667-3672. DOI: 10.1128/JVI.02689-06.
- [14] 许铭炎,马军,洪坤学,等. 中国新疆维族人群 HLA-B 等位基因与 HIV-1 感染易感性或抗性[J]. 中国病毒学, 2005, 20(6): 594-599.
Xu MY, Ma J, Hong KX, et al. HLA-B alleles associated with susceptibility or resistance to human immunodeficiency virus type 1 in a Xinjiang Uygur Population, China [J]. Virol Sin, 2005, 20(6): 594-599.

(收稿日期: 2018-07-19)

(本文编辑: 斗智)