

# HIV 流行的分子流行病学

尹德铭

一、全球 HIV 感染和 AIDS: 据 WHO 估计, 到 1996 年年中累计发生 AIDS 700 万例。现今 HIV 感染者人数更为惊人, 约为 2 180 万人, 其中妇女占 42%。到 2000 年 HIV 感染者将达 4 000 ~ 5 000 万。全球每天新增加 HIV 感染者约 8 500 人, 势态可谓严峻。现今, AIDS 和 HIV 感染者的流行地区正在发生改变, 已从原来的北美和西欧逐渐转向亚、非、拉的人口众多的发展中国家和地区。在约占世界总人口 60% 的亚洲地区, 从 1988 年起, 以泰国和印度为中心形成 HIV 暴发流行。最近资料指出, 泰国 HIV 感染者超过 70 万人, 印度超过 200 万人, 并且 HIV 流行已波及近邻的缅甸、中国南部、柬埔寨、马来西亚和越南等地。

亚洲地区发生如此大规模的流行, 对构成其原因的 HIV 由来及传播特点也随着分子流行病学研究资料的积累, 该地区 HIV 流行的全貌亦逐渐得到阐明。

二、HIV 流行的世界分类: 根据抗原性及其基因结构的差异, HIV 可区别为 1 型 (HIV-1) 和 2 型 (HIV-2)。HIV-1 遍布于全世界, 成为当今世界大流行的原因病毒。1986 年首先在非洲的肯尼亚-比绍分离出 HIV-2 型之后, 其流行最初主要限于西非地区的塞内加尔、布基纳法索、象牙海岸, 后来扩延至西非的另一些国家, 如加蓬、冈比亚、加纳、几内亚、利比里亚、毛里塔尼亚、马拉维、卢旺达等。近年来, 德国、法国、意大利、葡萄牙、比利时、英国、瑞典、荷兰、卢森堡、美国、加拿大、古巴、俄罗斯、印度和日本也陆续有 HIV-2 型病例发生<sup>[1]</sup>。西非诸多国家在流行初期, 先以 HIV-2 型流行为主, 后来 HIV-2 型又逐渐代之以 HIV-1 型。HIV-1 与 HIV-2 型的遗传学同源性大致为 30% ~ 40%。推测 HIV-2 型可能源自猴免疫缺陷病毒 (SIV)。

HIV-1 与 HIV-2 型既有相似之点, 亦有相异

之处。相似之点表现为两型病毒在传播途径和方式方面均相似, 两型的抗体阳性者都可表现为临床病例和无症状病毒感染状态, 并且两型病例均呈现 CD<sub>4</sub> 细胞数下降, CD<sub>8</sub> 细胞数上升以及 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比例降低趋势; 相异之处表现为 HIV-2 型病毒毒性较弱, 潜伏期较长, 演变成临床病例的期限亦久。在性传播中 HIV-2 型的感染力较弱, 因之, 由 HIV-2 引致母婴传播机率亦较低。这些情况表明两型 HIV 的自然感染史和 HIV 在机体内增殖能力有所差异。

三、HIV-1 亚型及其地理分布: 根据碱基排列特征, HIV-1 型分为北美·欧洲和非洲型两类。随着全球不同流行地区 HIV-1 型碱基排列分析资料的积累, 为 HIV-1 型的进一步详细分类提供了可能性。这种详细分类主要是以包膜 (envelop) 基因的 V<sub>3</sub> 段多肽区域 (C<sub>2</sub>/V<sub>3</sub> 区) 或 gag 基因区域的碱基排列为指标进行的。按 WHO 和美国 Los Alamos 国立研究所沿用的亚型分类标准, HIV-1 型被分成 A-O 的 9 个亚型。

## 1. 全球 HIV-1 亚型地理分布<sup>[2-5]</sup>:

A 亚型: 分布于西、中非地区。从卢旺达、扎伊尔、乌干达分离得的 SF170、Z321 以及 U455 株为其代表株;

B 亚型: 广布于南北美洲、欧洲、澳大利亚, 以及包括日本在内的亚洲地区, 同既往的北美和欧洲亚型相对应。从日本血友病病人分离出的 MN、SF<sub>2</sub>、JRCS 株属此。此外, 在泰国静注毒品者之间流行的称作泰国 B 型亦属此一范畴, 是该国特有的亚型毒株;

C 亚型: 分布于南、东、中非地区, 从南非分离出的 NOF, 从赞比亚分离出的 ZAM20 为其代表株。印度孟买周边发生的 HIV 暴发流行也主要由此亚型病毒所致。此亚型确来自非洲南部, 其代表株为 D747;

D 亚型: 分布于中非, 具有极高的多样性质。属此亚型的代表株是从扎伊尔分离得的 ELI 和 Z2Z6

株;

E亚型:在泰国由卖淫妇女和性乱行为的男性青年因性接触感染引起暴发流行的泰国A型是其代表病毒株。最近由中非亦发现同系统的病毒,推测泰国A型可能源自中非;

F亚型:发现于巴西、罗马尼亚及中非地区;

G亚型:见于中非、台湾及前苏联;

H亚型:分布于加蓬和前苏联;

O亚型:发现于中、西非的喀麦隆、加蓬以及法国。O亚型的基因和抗原结构离HIV-1型的主系统(group M)相距甚远,即此亚型病毒不属于HIV-1各亚型(A-H)的任一亚型,而被命名为HIV-1 O亚型(group O)。在喀麦隆由O亚型引起的感染者占HIV-1感染总数的10%以下。亚洲地区目前尚无O亚型感染报告。值得注意的是用现行的HIV抗体检测试剂盒极易漏检O亚型。

2. 泰国 HIV 流行的分子流行病学:构成亚洲地区 HIV 流行中心的泰国,其流行病毒株的分子流行病学分析最为详尽。泰国 HIV 流行分为 5 个流行波。流行第一波(泰国 B)始于 1988 年,可能是通过欧美毒品滥用者带至泰国的,随之以首都曼谷为中心,通过轮流注射在静注毒品者之间引起激烈流行;流行第二波(E亚型/泰国 A 型)主要在泰国北部的低级卖淫妇女之间开始流行;继之不久,泰国 A 型又介卖淫妇女在性行为活跃的男青年中蔓延开来,引起了流行第三波;受第三波影响,又在一般女性和孕产妇中扩延,形成流行第四波;最后通过母婴传播方式感染乳幼儿,导致了流行第五波。

分子流行病学研究资料证明,流行于泰国的 HIV-1 型病毒存在着属于世界 B 亚型的泰国 B 型和属于世界 E 亚型的泰国 A 型两种。泰国 B 型多见于静注毒品人群,泰国 A 型则多见于卖淫妇女和性传播疾病病人等由性接触而感染的人群。E 亚型/泰国 A 型目前已成为泰国最主要的流行毒株。泰国 B 和 A 型的发生比例约在 1:9 以上。此外,在静注毒品人群间,流行初期虽曾以泰国 B 型为主体,而现今泰国 A 型却已增至近 40%。从泰国 HIV-1 型流行蔓延的历史经纬来看,经性接触传播的 E 亚型/泰国 A 型以全球罕见的速度扩延这一事实提示,此型病毒有着特殊的生物学特性,从而引起了研究者的深切关注。

3. 印度 HIV 流行的分子流行病学:拥有 8 亿人口的印度是亚洲地区 HIV 最严峻的流行区。流行始自印度的孟买-果阿等西岸地带,以卖淫妇女和

多性伴男女乱交者为中心,经异性间性接触感染。此地带已发现分布于非洲东南部的 HIV-1 C 亚型,这被认为孟买-果阿等地的印度西岸与非洲南部之间的人员密切交往有关,同时也反映与来自非洲南部地区的大量移住者联系密切。另外,有报道称在印度西岸地带还发现有 HIV-2 型病毒浸淫(约占 HIV 感染者的 4%),HIV-1 C 亚型、HIV-2 型双重感染亦占有较高比例(20%),这种现象在非洲之外尚属首次发现,其原因不明。印度尚发现源自欧美的 B 亚型,源自非洲的 A 亚型,以及源自泰国的 E 亚型/泰国 A 型,这确是一个有待探讨的问题。

在印度东部邦,静注毒品者中 HIV 流行日趋激烈,这与中南半岛的麻醉药污染地区关系密不可分。由于尚缺少有关该地区的详细资料,该地区的流行病毒株究竟属于哪种亚型还不十分清楚,估计可能与中南半岛地区静注毒品者中广泛流行的 B 亚型/泰国 B 型有一定联系。

4. 缅甸、越南和中国 HIV 流行的分子流行病学:除亚洲最大流行地的泰国和印度之外,据不完整的资料,继泰国之后,缅甸已成为第二个流行地区,这里也发现了与泰国相同的 HIV-1 型的 B 亚型和 E 亚型,而且同泰国的流行有着相似的流行特点,即 E 亚型分布于性接触感染者中,B 亚型分布于静注毒品感染者中。越南目前已发现 C 亚型。中国在邻近“金三角”地带的云南省瑞丽、陇川等地的静注毒品者中分离到 HIV-1 的 E 亚型/泰国 A 型和 B 亚型/泰国 B 型,这可能是从泰国和缅甸侵入的,此外,还发现有 C 亚型。

上述有关 HIV-1 型流行的分子流行病学初步分析提示,各亚型分布与亚洲各国不同的社会经济特点密切相关。尤其 HIV-1 型的 E 亚型/泰国 A 型的分布反映了卖淫妇女及旅游者的人口学行为;同时也提示,HIV-1 型的 B 亚型/泰国 B 型与东南亚地区毒品贸易和贩运有关。

四、今后展望:分子流行病学研究今后将在各个领域得到广泛应用,并将发挥日益重要作用。应用聚合酶链反应(PCR)技术从 HIV 感染者体内扩增到的病毒核酸直接与序列分析结合,可对感染病毒株进行分析、比较和鉴定。HIV-1 型分子流行病学分析可为 3 个方面的研究提供条件:(1)证实或排除 HIV 在病例之间可能的传播链;(2)阐明 HIV 毒株的地理分布、地区之间和洲际之间 HIV 的传播经纬;(3)选择和开发 HIV 候选疫苗株,为现场效果验

证计划提供依据。

虽然 HIV 遗传学的高度多样性给研制开发疫苗带来巨大障碍,但随着不断深入研究,人们坚信跨越这一障碍之日能尽快到来。分子流行病学研究发挥其威力的领域首先在于研究 HIV 病毒的自然史,即研究病毒在性接触或母婴间感染的效率和病原性差异等都受哪些基因要素的支配和制约,这是亟待探索的新课题。

总之, HIV-1 之多样性表现决非是无规律可循的。因此, HIV 流行的分子流行病学研究不应只局限于流行地区特点的“描述流行病学”为终点,而应围绕亚型的地区分布差异进一步阐明新的机理。

### 参 考 文 献

1 玉城英彦. HIV 感染と AIDS の疫学. 最新医学, 1995,

50:328.

2 Myers G, Korber B, Berzofsky JA, et al. Human retroviruses and AIDS 1992: A compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico. 1992, 17:631.

3 Ou C - Y, 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.

4 Weniger BG, Takebe Y, Ou C - Y, et al. The molecular epidemiology of HIV in Asia. AIDS, 1994, 8(Suppl 2): S13.

5 武部豊, 草川茂. 东南アジアにおける HIV 流行の分子疫学, 医学のあゆみ, 1996, 175:3.

(收稿: 1997 - 02 - 20)

## 湘西南山区伤寒菌噬菌体分型与耐药性监测

王子敏<sup>1</sup> 易芬贤<sup>2</sup> 张凤琴<sup>3</sup> 米庆秀<sup>1</sup> 刘晓玲<sup>2</sup> 伍保国<sup>3</sup>

为研究分析我地区伤寒的流行因素,我们对陆续从全区 12 个县、市卫生防疫站和医院及地区一医院部分伤寒病人收集的血和大便分离的伤寒沙门氏菌进行了噬菌体分型与耐药性监测,结果报道如下。

一、噬菌体型别分布:从 1987 年以来,收集了伤寒沙门氏菌 188 株,通过培养,恢复 Vi 抗原的 121 株,经 96 型噬菌体分型鉴定,主要型别有 B<sub>1</sub> 27 株,占 22.3%;D<sub>2</sub> 23 株,占 19.0%;J<sub>1</sub> 12 株,占 9.9%;M<sub>1</sub> 11 株,占 9.1%;A 8 株,占 6.6%;未定型 21 株,占 17.4%。

二、药敏试验:对近 3 年来分离的 152 株伤寒沙门氏菌进行药敏试验,发现耐药菌株 100 株,耐药率 65.8%,其中耐药率较高的有复方磺胺类(37.0%)、氨苄青霉素(33.0%)、妥布霉素(29.0%)、先锋霉素 V(28.0%)、先锋霉素铋(21.0%)、卡那霉素(17.0%)。从耐药种数分析,耐 1 种药的占 43.0%,

耐 2 种药的占 19.0%,耐 3 种药的占 22.0%。

三、噬菌体分型与耐药株:对 30 株伤寒噬菌体型别与对抗菌药耐药株的关系进行了分析,耐药菌株 23 株,耐药率 76.7%,其中 B<sub>1</sub> 耐药率 78.9%,M<sub>1</sub> 耐药率 66.7%。

本次伤寒沙门氏菌噬菌体分型共 121 株 14 个型,其中 B<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、J<sub>1</sub>、M<sub>1</sub> 为我地区伤寒噬菌体主要型别。14 个型中有 12 个型在国内曾检出,而 C<sub>7</sub>、B<sub>7</sub> 在国内尚未见报告。

对检出的伤寒沙门氏菌进行了耐药性监测,总的耐药率虽然较高(65.8%),但以单耐的为多(43.0%),并且对氯霉素(7.2%)、庆大霉素(5.0%)、丁胺卡那霉素(7.2%)均较敏感,与国内报道出现耐氯霉素等多重耐药的 M<sub>1</sub> 暴发流行不同。

国内自 1980 年出现 M<sub>1</sub> 型后,多重耐药的 M<sub>1</sub> 型伤寒菌在 1985 年后已成为全国 13 个市的主要流行型。从本次结果分析, M<sub>1</sub> 型尚不是我地区的主要耐药菌株,而 B<sub>1</sub> 型却是我地区主要流行菌株,而且耐药性也较高(78.9%),值得进一步研究。

(收稿: 1996 - 12 - 25)

1 湖南省怀化地区卫生防疫站 418000

2 怀化地区第一人民医院

3 北京市卫生防疫站