

2)。另一类来自大肠埃希菌和普罗威登斯菌的 *intI2* 序列第 179 位氨基酸编码位置并非终止密码子 TAA 而是 CAA, 编码谷氨酸。来自多重耐药志贺菌的 *dfrA1-sat1-aadA1* 基因序列与大多数序列为一类, 来自其他志贺菌属的 2 个序列和来自沙门菌属、霍乱弧菌的序列组成了另外一类 (图 3)。

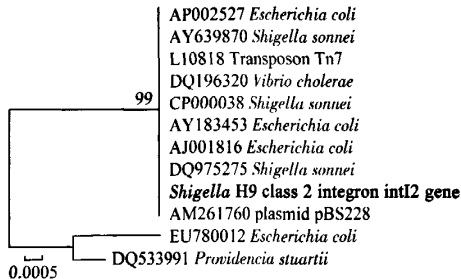


图 2 *intI2* 基因的系统进化树分析

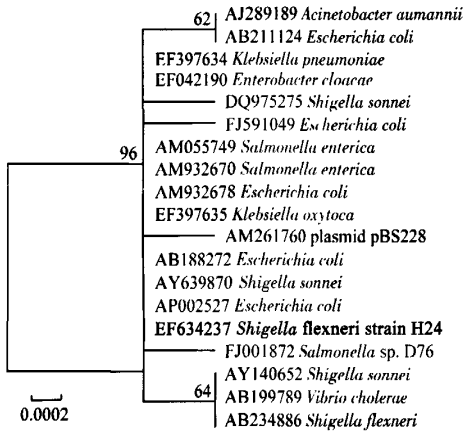


图 3 2 类整合子耐药基因盒 *dfrA1-sat1-aadA1* 的系统进化树分析

3. 讨论: 已有研究表明志贺菌属中 1 类整合子较为少见<sup>[2]</sup>, 而本研究得到的 1 类整合子耐药基因盒的启动子序列 P1 和 P2 均为弱变异体<sup>[3]</sup>, 提示这个启动子功能不强, 将影响后续耐药基因盒的表达。本研究得到的 2 类整合子整合酶基因含有终止密码子, 其功能值得怀疑。但有研究表明, 当 2 类整合子与 1 类整合子共存时, 2 类整合子可以借用 1 类整合子的整合酶基因完成整合或切除<sup>[4]</sup>。因此, 有必要对志贺菌属 2 类整合子与 1 类整合子共存时的作用进行深入的研究。另外, 2 类整合子的整合酶基因突变, 恢复活性的现象提示应注意这些突变可能带来的细菌耐药性的变化。聚类分析发现, 来自多重耐药志贺菌的 1 类整合子耐药基因盒 *dfrA17-aadA5*、2 类整合子的整合酶基因 *intI2* 和 2 类整合子耐药基因盒 *dfrA1-sat1-aadA1* 在其基因家族中均发生了分化, 来自多重耐药志贺菌的上述基因, 与已报道的来自其他细菌的大多数相应序列为一类, 提示多重耐药志贺菌中的整合子-耐药基因盒系统与其他诸多菌属、菌株关系密切。

参 考 文 献

[1] Peirano G, Agerso Y, Aarestrup FM, et al. Occurrence of integrons and resistance genes among sulphonamide-resistant *Shigella* spp. from Brazil. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(3): 301-305.  
 [2] Pan JC, Ye R, Meng DM, et al. Molecular characteristics of class 1 and class 2 integrons and their relationships to antibiotic resistance in clinical isolates of *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri*. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(2): 288-296.  
 [3] Depardieu F, Podglajen I, Leclercq R, et al. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(1): 79-114.  
 [4] Fluit AC, Schmitz FJ. Resistance integrons and super-integrons. Clin Microbiol Infect, 2004, 10(4): 272-288.

(收稿日期: 2010-05-31)

(本文编辑: 万玉立)

HIV-1 辅助受体及配体基因多态性在新疆高危人群中的分布

谭晓华 郭淑霞 张景玉 狄春红 杨磊 曹亦菲 何平 王菊萍 魏兴武

【关键词】 维吾尔族; 艾滋病

Distribution of gene variants regarding co-receptor and their ligands among HIV-1 infected and uninfected high-risk groups in Xinjiang Uighurs Autonomous Region,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.02.022

基金项目: 国家自然科学基金(30700687); 新疆生产建设兵团医药卫生专项课题(05GG36)

作者单位: 310036 杭州师范大学医药卫生管理学院(谭晓华、狄春红、杨磊、曹亦菲、何平); 石河子大学医学院(郭淑霞、张景玉); 新疆维吾尔自治区伊宁市疾病预防控制中心(王菊萍); 石河子市卫生监督所(魏兴武)

通信作者: 杨磊, Email: yanglei62@yahoo.com

China TAN Xiao-hua<sup>1</sup>, GUO Shu-xia<sup>2</sup>, ZHANG Jing-yu<sup>2</sup>, DI Chun-hong<sup>1</sup>, YANG Lei<sup>1</sup>, CAO Yi-fei<sup>1</sup>, HE Ping<sup>1</sup>, WANG Ju-ping<sup>3</sup>, WEI Xing-wu<sup>4</sup>. 1 School of Medical and Health Administration, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310036, China; 2 Shihezi University School of Medicine; 3 Yining Center for Diseases Control and Prevention, Xinjiang Uygur Autonomous Region; 4 Institute of Health Inspection of Shihezi

Corresponding author: YANG Lei, Email: yanglei62@yahoo.com This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 30700687) and Special Issue of the Medical and Health of Xinjiang Production and Construction Corps (No. 05GG36).

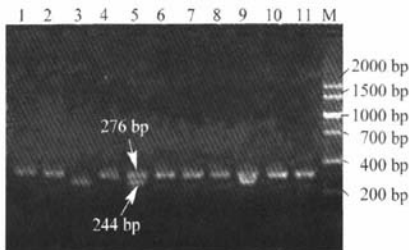
【Key words】 Uighurs; Human immunodeficiency virus

CD4分子和一些辅助受体是HIV-1识别、黏附并入侵宿主细胞所必需的。CCR5和CXCR4是HIV-1最主要的2个辅助受体,此外一些HIV还可利用CCR2等作为辅助受体。研究发现,这些辅助受体及其配体的某些基因多态性与HIV-1易感和/或疾病进展相关<sup>[1]</sup>。影响HIV-1易感性及AIDS进展的基因多态性在维吾尔族的分布尚不明确。本研究采用PCR和PCR-连接酶检测反应(PCR-LDR)技术检测CCR5Δ32、CCR5m303A、CCR2-64I、SDF1-3'A和RANTES in1.1T/C基因多态性在维吾尔族人群中的分布。

1. 对象与方法:

(1)样本来源:本研究共收集508份维吾尔族样本,男性276例,女性232例,其中254份样本为HIV-1血清抗体阳性。所有研究对象均有HIV感染高危暴露,包括静脉吸毒者225例(其中HIV-1抗体阳性192例),HIV-1感染者的配偶6例(其中1例为HIV-1阳性),暗娼133例(其中HIV-1阳性8例),性病门诊患者144例(其中HIV-1阳性53例)等。流行病学调查和样本收集由当地疾病预防控制中心(CDC)工作人员协助完成,在承诺保证调查者隐私及取得患者知情同意后,完成问卷调查并采集血液样本。HIV-1初筛由当地CDC完成,对2次初筛阳性样本送到自治区CDC确认。

(2)基因型检测:采用酚-氯仿法抽提基因组DNA。采用PCR技术检测CCR5Δ32基因多态性,引物序列为上游引物:CGT CTC TCC CAG GAA TCA TC和下游引物:AGG GAG CCC AGA AGA GAA AA。野生型CCR5得到276 bp片段,而突变型片段长度为244 bp,电泳鉴定分析结果见图1,检测方法参照文献[2]。采用PCR-LDR技术检测CCR5m303A、CCR2-64I、SDF1-3'A和RANTES in1.1T/C位点的单核苷酸基因多态性(SNP)。首先,PCR扩增包含SNP位点的基因片段,然后采用3条根据SNP位点设计的探针来分辨该位点的基因型。其中2条探针与SNP位点上游序列完全互补但长度不同,且3'端碱基根据基因型有所不同;另一探针(荧光标记)与SNP下游序列互补。根据连接酶的特性,不同基因型得到的连接片段长度不同<sup>[3]</sup>。采用Genemapper软件分析连接片段的数据,得出不同的基因型。



注: M: DNA Marker; 1、2、4、6、7、8、10、11: CCR5野生型; 3: CCR5Δ32纯合突变型; 5、9: CCR5Δ32杂合突变型

图1 CCR5Δ32突变等位基因电泳检测

(3)统计学分析:采用Hardy-Weinberg equilibrium (HWE)检验分析基因多态性的分布频率是否达到遗传平衡状态。采用 $\chi^2$ 检验或确切概率法比较SNP位点在HIV-1血清抗体阳性和阴性组的分布差异,并计算相对危险度(OR)

值和95%可信区间(95%CI)。以 $P < 0.05$ 作为判断差异是否具有统计学意义的标准。

表1 CCR5Δ32、CCR2-64I、SDF1-3'A、CCR5m303A和RANTES in1.1T/C在HIV-1血清抗体阳性组和阴性组中的分布

| 基因型                    | HIV-1血清               |                       | OR值(95%CI)            | P值    |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
|                        | 阳性例数 (%) <sup>a</sup> | 阴性例数 (%) <sup>a</sup> |                       |       |
| CCR5Δ32                |                       |                       |                       |       |
| wt/wt                  | 227(90.08)            | 222(93.30)            | 1                     |       |
| wt/Δ32                 | 24(9.52)              | 15(6.30)              | 1.627(0.818 ~ 3.236)  | 0.165 |
| Δ32/Δ32                | 1(0.40)               | 1(0.40)               | 0.852(0.051 ~ 14.109) | 0.911 |
| CCR5m303A <sup>a</sup> |                       |                       |                       |       |
| T/T                    | 232(91.70)            | 246(97.62)            | 1                     |       |
| T/A                    | 21(8.30)              | 6(2.38)               | 3.676(1.342 ~ 10.068) | 0.011 |
| A/A                    | 0(0)                  | 0(0)                  |                       |       |
| CCR2-64I               |                       |                       |                       |       |
| G/G                    | 130(51.38)            | 151(59.92)            | 1                     |       |
| G/A                    | 104(41.11)            | 88(34.92)             | 1.318(0.898 ~ 1.933)  | 0.158 |
| A/A                    | 19(7.51)              | 13(5.16)              | 1.480(0.682 ~ 3.213)  | 0.321 |
| SDF1-3'A               |                       |                       |                       |       |
| G/G                    | 41(16.21)             | 45(17.86)             | 1                     |       |
| G/A                    | 131(51.78)            | 131(51.98)            | 1.229(0.732 ~ 2.061)  | 0.435 |
| A/A                    | 81(32.01)             | 76(30.16)             | 1.256(0.724 ~ 2.179)  | 0.418 |
| RANTES in1.1           |                       |                       |                       |       |
| T/T                    | 65(25.69)             | 49(19.44)             |                       |       |
| T/C                    | 125(49.41)            | 138(54.76)            | 0.662(0.413 ~ 1.060)  | 0.086 |
| C/C                    | 63(24.90)             | 65(25.79)             | 0.731(0.429 ~ 1.246)  | 0.250 |

注:<sup>a</sup>在HIV-1血清抗体阴、阳性组间差异有统计学意义, $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>括号内数据为构成比

表2 HWE法检验HIV-1血清阳性组及阴性组CCR5Δ32、CCR2-64I、SDF1-3'A、CCR5m303A和RANTES in1.1 T/C等位基因频率

| 等位基因            | HIV-1 阳性组 |            |       | HIV-1 阴性组 |            |       | 合计频率 (%) |
|-----------------|-----------|------------|-------|-----------|------------|-------|----------|
|                 | 频率 (%)    | $\chi^2$ 值 | P值    | 频率 (%)    | $\chi^2$ 值 | P值    |          |
| CCR5Δ32         |           |            |       |           |            |       |          |
| wt              | 94.84     | 0.180      | 0.671 | 96.45     | 1.718      | 0.190 | 95.51    |
| Δ32             | 5.16      |            |       | 3.55      |            |       | 4.39     |
| CCR5m303A       |           |            |       |           |            |       |          |
| T               | 95.85     | 0.474      | 0.491 | 97.81     | 0.036      | 0.850 | 97.32    |
| A               | 4.15      |            |       | 2.19      |            |       | 2.68     |
| CCR2-64I        |           |            |       |           |            |       |          |
| V               | 71.94     | 0.082      | 0.770 | 77.38     | 0.001      | 0.970 | 85.09    |
| I               | 28.06     |            |       | 22.62     |            |       | 25.47    |
| SDF1-3'A        |           |            |       |           |            |       |          |
| G               | 42.10     | 0.976      | 0.323 | 43.85     | 0.781      | 0.377 | 42.74    |
| A               | 57.90     |            |       | 56.15     |            |       | 57.26    |
| RANTES in1.1T/C |           |            |       |           |            |       |          |
| T               | 50.40     | 0.035      | 0.851 | 46.83     | 2.503      | 0.114 | 48.41    |
| C               | 49.60     |            |       | 53.17     |            |       | 51.59    |

2. 结果:提取508份样本的DNA,490份样本成功完成CCR5Δ32分型(图1)。505份样本成功进行CCR5m303A、CCR2-64I、SDF1-3'A和RANTES in1.1T/C基因分型,5个位

点的基因型和等位基因频率分布见表 1、2。

3. 讨论: CCR5 $\Delta$ 32、CCR5m303A、CCR2-64I、SDF1-3'A 和 RANTES in 1.1T/C 基因多态性在不同种族人群中分布各不相同。本研究发现在新疆某地区的维吾尔族人群中 CCR5 $\Delta$ 32 基因多态性频率与 Wang 等<sup>[4]</sup>报道的类似。CCR5 $\Delta$ 32 的分布频率在维吾尔族 HIV-1 血清抗体阳性组人群和阴性组人群差异无统计学意义。本研究发现 1 例 CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 基因型 HIV-1 阳性的妇女,提示 CCR5 $\Delta$ 32 对 HIV-1 感染的抵抗作用是有限而不是绝对的。CCR5m303A 在已有研究人群中不到 1%,而本研究发现在维吾尔族高危人群中的频率为 2.68%。更重要的是,CCR5m303A 等位基因在 HIV-1 抗体阳性人群中的频率显著高于抗体阴性人群。至于 CCR5m303A 在 HIV-1 阳性人群中频率较高的原因需要进一步研究。本研究发现在维吾尔族高危人群中 CCR2-64I 的频率为 25.47%,与东南亚一些人群的报道相近<sup>[2,5]</sup>。CCR2-64I 在具有高危暴露行为的 HIV-1 感染和未感染人群中的分布没有差异。维吾尔族人群中较高的 CCR2-64I 突变对 HIV-1 感染和发病的意义需要深入研究。SDF1-3'A 和 RANTES in 1.1 T/C 基因型在 HIV-1 感染和未感染人群中的比例基本相同,这 2 个位点对维吾尔族人群 HIV-1 易感性的影响需要进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Reiche EM, Bonametti AM, Voltarelli JC, et al. Genetic polymorphisms in the chemokine and chemokine receptors: impact on clinical course and therapy of the human immunodeficiency virus type 1 infection (HIV-1). *Curr Med Chem*, 2007, 14(12): 1325-1334.
- [2] Verma R, Gupta RB, Singh K, et al. Distribution of CCR5delta32, CCR2-64I and SDF1-3'A and plasma levels of SDF-1 in HIV-1 seronegative North Indians. *J Clin Virol*, 2007, 38(3): 198-203.
- [3] McNamara DT, Thomson JM, Kasehagen LJ, et al. Development of a multiplex PCR-ligase detection reaction assay for diagnosis of infection by the four parasite species causing malaria in humans. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(6): 2403-2410.
- [4] Wang FS, Hong WG, Cao Y, et al. Population survey of CCR5 delta32, CCR5m303, CCR2b-64I, and SDF1-3'A allele frequencies in indigenous Chinese healthy individuals, and in HIV-1-infected and HIV-1-uninfected individuals in HIV-1 risk groups. *J AIDS*, 2003, 32(2): 124-130.
- [5] Apostolakis S, Baritaki S, Krambovitis E, et al. Distribution of HIV/AIDS protective SDF1, CCR5 and CCR2 gene variants within Cretan population. *J Clin Virol*, 2005, 34(4): 310-314.

(收稿日期: 2010-05-26)

(本文编辑: 万玉立)

## 杭州地区孕妇乙型肝炎病毒携带对母婴影响情况调查

白晓霞 郑斐 缪敏芳 杨小福

【关键词】 乙型肝炎病毒; 妊娠

**Survey on maternal and fetal effects of hepatitis B virus infection during pregnancy in Hangzhou** BAI Xiao-xia, ZHENG Fei, MIAO Min-fang, YANG Xiao-fu. *Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China*

Corresponding author: YANG Xiao-fu, Email: yangxiaofu@zju.edu.cn

【Key words】 Hepatitis B virus; Pregnancy

乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)感染是全球性公共卫生问题,中国慢性乙肝表面抗原(HBsAg)携带者达 1 亿多,其中 1/3 以上是母婴传播所致<sup>[1]</sup>。孕期肝细胞内 HBV 复制加重肝脏负担,可能诱发相关妊娠并发症。本研究回顾性地分析杭州地区孕妇 HBV 携带及其对妊娠并发症、分娩方式、母婴传播及婴儿喂养的影响。

### 1. 对象与方法:

(1)研究对象:选择 2008 年在浙江大学医学院附属妇产

科医院住院的孕产妇 11 947 例为研究对象,年龄 21~43 岁,随机选取足月分娩的 HBV 携带者 499 例及资料齐全的新生儿 463 例,对 22 例出生时感染 HBV 新生儿的家长进行电话随访。研究得到浙江大学伦理委员会批准,对研究对象履行知情同意手续。

(2)研究方法:采用回顾性分析方法,信息来源于住院病历记录,包括:①孕妇年龄、分娩孕周及方式、妊娠并发症(胎膜早破、妊娠高血压、妊娠期肝胆汁淤积症、妊娠并发糖代谢异常);②孕产妇外周静脉血 HBV 标志物、血及乳汁 HBV-DNA;③HBV 携带者所生婴儿出生后 24 h 内股静脉血 HBV 标志物、HBV-DNA 及喂养情况。电话随访出生时感染 HBV 婴儿出生后的喂养、预防接种及 6~12 月龄的 HBV 检测情况。HBV 携带者诊断标准参照 2000 年 10 月西安市举行的全国病毒性肝炎会议;新生儿感染诊断标准:出生时外周血 HBsAg 和/或 HBV-DNA 阳性;婴幼儿 HBV 慢性感染诊断标准:联合免疫接种后 6 月龄以上仍为 HBsAg 阳性。采用 SPSS 10.0 软件进行统计学分析,率的标准化采用 2002 年全国人口调查数据,计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  作为判断差异是否具有统计学意义的标准。

### 2. 结果:

(1)杭州地区孕妇中 HBV 携带情况:2008 年全年收治孕