

HIV-1 基因分型及分子流行病学研究进展

张 菲¹, 梁冰玉^{1,2}, 蒋俊俊^{1,2}, 叶 力^{1,2}, 梁 浩^{1,2}

(1. 广西医科大学公共卫生学院 广西艾滋病防治研究重点实验室, 南宁 530021; 2. 中国(广西)—东盟新发传染病联合实验室, 南宁 530021)



梁浩教授现任广西医科大学生命科学研究院院长、广西医学科学实验中心主任、中国(广西)—东盟新发传染病联合实验室主任、广西艾滋病防治研究重点实验室主任、广西壮族自治区高致病性病原微生物感染类器官和器官芯片工程研究中心主任、广西医科大学生物安全三级实验室主任、广西医科大学生物样本库主任, 是广西医科大学、泰国宣素那他皇家大学、澳门城市大学博士生导师。获得国务院特殊津贴专家, 全国五一劳动奖章获得者, 第二届中国流行病学优秀奖专家, 第二届广西创新争先奖个人, 第一批广西高层次人才, 广西优秀专家等荣誉。长期从事新发再发传染病流行病学、病毒免疫学等研究, 是广西首位国家科技重大专项&美国NIH项目负责人。主持国家科技重大专项、国家重点研发项目、国家自然科学基金项目、美国NIH项目等15项, 省部级重点项目5项。发表SCI论文150余篇; 主编专著2部, 主编/副主编教材2部, 申请专利29项; 获广西科技进步奖一等奖1项、二等奖2项, 广西自然科学奖二等奖1项。

摘要 人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)具有高度的遗传变异性, 已经演变出9种亚型、上百种流行重组亚型(CRFs)以及一系列独特重组亚型(URFs)。由于不同毒株的基因组结构和调控基因存在显著差异, HIV-1亚型的多样性可对病毒传播、疾病进展、药物治疗、疫苗研发等方面产生重要影响。全球范围内, HIV-1亚型的分布极不均匀, 而我国已成为HIV-1亚型种类最多的国家之一。因此, 快速、准确地开展HIV-1分型对我国的艾滋病疫情防控具有重要意义。本文旨在综述国内外学者在HIV-1亚型种类与分布、亚型分型方法以及分型的重要意义等方面的研究工作, 为进一步深入开展相关研究提供参考依据。

关键词 获得性免疫缺陷综合征; 人类免疫缺陷病毒1型; 亚型; 分子流行病学

中图分类号: R512.91 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)10-1338-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.003

Advances in HIV-1 genotyping and molecular epidemiology research

ZHANG Fei¹, LIANG Bingyu^{1,2}, JIANG Junjun^{1,2}, YE Li^{1,2}, LIANG Hao^{1,2}. (1. Guangxi Key Laboratory of AIDS Prevention and Treatment, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. China [Guangxi] ASEAN Joint Laboratory of Emerging Infectious Disease, Nanning 530021, China)

Abstract Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) exhibits high genetic variability, having evolved into nine subtypes, hundreds of circulating recombinant forms (CRFs), and a series of unique recombinant forms (URFs). Due to significant differences in the genomic structure and regulatory genes among different strains, the diversity of HIV-1 subtypes can have important implications for virus transmission, disease progression, drug therapy, vaccine development and other aspects. The global distribution of HIV-1 subtypes is extremely uneven, with China being one of the countries with the greatest variety of HIV-1 subtypes. Therefore, rapid and accurate HIV-1 typing is of great importance for the prevention and control of AIDS epidemic in China. This article aims to review the research conducted by domestic and foreign scholars on HIV-1 subtype categories and distribution, typing methods, and the importance of typing, providing a reference basis for further research in this field.

Keywords AIDS; HIV-1; subtype; molecular epidemiology

[基金项目] 国家重点研发计划项目(No. 2022YFC2305001)

[通信作者] 梁浩, E-mail: lianghao@gxmu.edu.cn

[收稿日期] 2024-03-29

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是一种由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的严重威胁人类健康的致命传染病。根据病毒基因组结构和序列同源性,HIV可分为HIV-1和HIV-2。HIV-1是全球艾滋病疫情的主要病原体,而HIV-2主要局限于西非地区,其毒力和传播力较低,疾病进展较缓慢。HIV-1又可分为M、N、O、P 4个亚组,不同亚组间的基因离散率较高。当前,全球主要流行的是M组毒株,包括A、B、C、D、F、G、H、J、K等9种亚型,以及这些亚型相互重组形成的一系列流行重组亚型(circulating recombinant forms, CRFs)和独特重组亚型(unique recombinant forms, URFs)。HIV-1亚型的多样性反映了病毒在不同地理区域和人群中的适应性演变,不同毒株的遗传差异可能对病毒传播、疾病进展、药物治疗、疫苗研发等产生影响,对全球艾滋病疫情防控具有重要意义。因此,本文就HIV-1亚型相关的国内外研究进展进行综述。

1 HIV-1 亚型种类及地域分布

1.1 HIV-1 亚型种类多样性

根据基因序列同源性,HIV-1可分为M、N、O、P 4个亚组。目前,M组病毒在全球范围内广泛传播,而O、N、P 3个亚组则相对罕见,主要在中非的喀麦隆地区流行^[1]。HIV-1 M组病毒可进一步细分为A(A1~A8)、B、C、D、F(F1~F2)、G、H、J、K等9种亚型。同时,HIV-1的高度变异性导致其极易发生突变和重组,继而形成一系列CRFs和URFs。CRFs是指在3个及以上无流行病学关联的个体中发现相同的重组病毒;而URFs则指尚未导致流行的重组病毒。截至2023年7月21日,根据美国Los Alamos国家实验室的HIV基因数据库显示,全球已鉴定的CRFs达到143种。其中,CRF02_AG是最广泛流行的HIV-1重组亚型,占有所有重组病毒感染的33.9%;其次是CRF01_AE(最初命名为E亚型),占比为23.0%^[2]。此外,还有大量URFs被发现,占比达到26.7%^[2]。

不同HIV-1亚型的流行和占比存在明显差异。根据1990—2015年全球HIV-1分子流行病学系统综述研究结果^[1],C亚型是最主要的流行毒株,占比高达46.6%;其次是B、A亚型,占比分别为12.1%和10.3%。CRFs和URFs的占比分别为16.7%和

6.1%,其中CRF01_AE和CRF02_AG的占比分别为5.3%和7.7%。G、D亚型的占比分别为4.6%和2.7%,而F、H、J、K亚型的合计占比仅为0.9%。此外,各HIV-1亚型在全球流行的占比呈现出随时间变化的趋势:B亚型占比逐渐增加,A、D亚型占比趋于稳定,C、G亚型和CRF02_AG占比逐渐减少,而CRF01_AE和其他CRFs、URFs占比逐渐增加,进一步导致重组病毒占比上升。另一项研究显示,CRFs和URFs占据了全球HIV-1流行毒株的29%,在2010—2021年间上升了8%^[3]。同时,重组病毒占比的增加速度远高于纯亚型病毒,这提示重组病毒可能具有更强的传播性、适应性或复制能力,因此未来的防控工作应以CRFs和URFs等重组病毒为重点。

1.2 全球HIV-1亚型分布特征

HIV-1亚型在全球的分布极不均衡。首先,M组病毒在全球广泛传播,而N、O、P组则主要在中非地区(如喀麦隆)流行。其次,M组病毒内不同亚型在各国家、各地区的分布也呈现出明显的地域特性。

从不同HIV-1亚型的角度来看,不同国家和地区占主导地位的亚型各不相同,这种地域分布差异反映了HIV-1在不同地理和人群环境下的适应性和传播特性。具体而言,A亚型主要在东非、东欧、中亚、俄罗斯等国家流行,而B亚型主要在西欧、中欧、北美、拉丁美洲、大洋洲和加勒比地区流行,泰国变异B(B')亚型主要在东南亚地区流行,C亚型主要在东非、南非和印度流行。此外,D亚型主要在中非地区流行,G亚型主要在西非地区流行,CRF01_AE主要在亚洲和太平洋地区流行,CRF02_AG主要在西非、中非地区流行^[3-4]。其它的部分CRFs则在爱沙尼亚(CRF06_cpx)、伊朗(CRF35_AD)、阿尔及利亚(CRF06_cpx)等国家和地区发挥重要作用,而URFs最常在缅甸、刚果共和国和阿根廷等国家被发现^[5]。对于F、H、J、K等亚型的报道相对较少。

在全球范围不同国家和地区的视角下,中非地区汇集了所有的HIV-1亚型,以及多种CRFs和URFs,并且URFs的占比为全球之首(21.3%)^[2]。西非地区以CRF02_AG和G亚型为主^[4]。东非地区主要流行A亚型,南非、埃塞俄比亚和南亚地区则以C亚型为主^[6]。在西欧、中欧、北美、拉丁美洲、大洋洲和加勒比地区,B亚型占主导地位,但近年来呈现下降趋势,而CRFs和URFs的比例则呈上升趋势^[1,4]。除CRF01_AE和CRF02_AG外,拉丁美洲其他

CRFs 的感染比例在 2010—2021 年间上升了约 25%，这一比例在西欧、中欧和北美地区则上升了 12%^[3]。在东南亚地区，CRF01_AE 的流行率最高^[7]，在 2010—2015 年间达到 72.8%，越南、泰国、柬埔寨和中国成为重组病毒感染比例较高的国家^[5]。

1.3 我国 HIV-1 亚型分布特征

我国地域辽阔，HIV-1 传播途径复杂，已成为全球 HIV-1 亚型最丰富的国家之一。根据 2015 年第 4 次全国艾滋病病毒分子流行病学调查^[8]，我国主要流行的 HIV-1 亚型包括 CRF07_BC、CRF01_AE、CRF08_BC 和 B' 亚型，占比分别为 35.5%、27.6%、20.1% 和 9.6%。这些亚型在异性性行为者 (heterosexuals, HET) 中都占据很大比例，展示出它们在该人群传播的重要作用。同时，CRF07_BC 和 CRF08_BC 主要在我国东北和东南地区注射吸毒人群 (injecting drug user, IDU) 中传播，而 B' 亚型在中部地区的献血者中占主导地位，CRF01_AE 则成为男男同性性行为者 (men who have sex with men, MSM) 感染的主要驱动因素。近年来，CRF07_BC 和 CRF55_01B 也在 MSM 人群中迅速传播^[9]。最近一项我国 HIV-1 亚型分布的大规模调查显示，CRF01_AE 和 B' 亚型的患病率分别从 2004—2007 年的 37.3%、24.1% 下降到 2020—2022 年的 29.4%、7.3%，而 CRF07_BC、CRF08_BC、CRF55_01B 和其它 CRFs、URFs 的比例分别从 2004—2007 年的 24.1%、11.5%、0.1%、0.4% 和 0.9% 提升到 2020—2022 年的 40.8%、11.5%、3.8%、3.7% 和 2.8%^[10]。总的来说，我国多种 HIV-1 亚型并存，各亚型之间竞争激烈、此消彼长，新型重组亚型频繁出现，流行区域不断扩大。

广西是我国艾滋病疫情严重的省份之一，最初的病毒传播主要由 IDU 人群中流行的 CRF07_BC 和 CRF08_BC 毒株引起^[11]。随着病毒传播模式逐渐由 IDU 转变为 HET，广西在以 CRF07_BC、CRF01_AE、CRF08_BC 为主要毒株时，还陆续发现了 CRF55_01B 等多种其他重组亚型^[12]。同时，广西流行的大多数毒株源自本地，仅有少数毒株经年轻人群与外省存在关联^[13]。最近的研究结果显示，CRF01_AE 和 CRF07_BC 在广西已形成以老年男性人群为中心的传播模式，为证明老年人群在驱动当地艾滋病疫情中的核心作用提供了分子证据^[14]。

2 HIV-1 亚型分型方法

2.1 HIV-1 亚型分型技术

最初，HIV-1 亚型的分类主要依赖于血清学分析方法，包括肽酶联免疫吸附法 (peptide enzyme-linked immunosorbent assay, PEIA)、DNA 酶免疫法 (DNA enzyme immunoassay, DEIA)、限制性片段长度多态性分析 (restriction fragment long polymorphism, RFLP)、异源双链迁移分析 (heteroduplex mobility assay, HMA)、探针杂交分析等。然而，鉴于 HIV-1 的高度变异性，这些方法在确定新亚型及 CRFs、URFs 等重组亚型存在较大缺陷，在广泛应用方面受到严重限制。目前，最为常用的 HIV-1 亚型分型技术包括基因测序、多重聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 以及基因芯片等。

2.1.1 基因测序 基因测序是确定 HIV-1 亚型的金标准。利用基因测序进行 HIV-1 亚型分型，首先要对基因组全长或基因片段 (env、gag、pol) 进行扩增，然后将获取的序列与标准参考株序列 HXB2 进行系统进化分析，最终确定亚型。目前，pol 基因是最常用的测序区域。虽然 Sanger 测序是最常用的测序方法，但近年来高通量测序 (high-throughput sequencing, HTS) 在 HIV-1 亚型鉴定上的应用逐渐增多。相比 Sanger 测序，HTS 不仅可以同时对数百万短序列读长进行并行测定，还能够检测出患者体内病毒准种比例低于 10%~20% 的耐药株及新亚型^[15]，具有更高的分辨率和成本效益。我国已经基于二代测序技术建立了适合国内主要流行亚型的 HIV-1 近似全长基因组扩增测序方法及标准检测流程^[16]，为应用 HIV-1 基因组序列开展艾滋病精准防控工作提供了重要的技术支撑。

2.1.2 多重 PCR 多重 PCR 的原理是在一个反应管中同时加入多套亚型特异性引物，以扩增 HIV-1 核酸序列，然后通过琼脂糖凝胶电泳观察 PCR 反应产物，根据参考条带不同亚型的位置来确定目标序列亚型。泰国一项针对 IDU 人群的研究表明，基于多重 PCR 的多区域亚型特异性 PCR (multi-region subtype specific PCR, MSSP) 能够准确识别流行于东南亚地区的 B、C、CRF01_AE 及其重组形式和双重感染，灵敏度和特异度分别达到 73%~100% 和 100%^[17]。另一项国内研究发现，多重 PCR 可成功鉴定和区分我国流行的 CRF01_AE、B、B'、C、CRF07_BC

等亚型,其灵敏度为40拷贝/mL,特异度为100%^[18]。此外,坦桑尼亚的研究者利用多重PCR对一名三重感染患者进行了病毒准种的纵向分析,不仅确认了该患者的多重感染情况,还发现了一种高度复杂的病毒准种^[19]。总体而言,多重PCR具有简单、经济、高效的特点,易于掌握,特异度、灵敏度较高,可用于捕获重组病毒和多重感染,特别适用于资源有限地区。然而,多重PCR的亚型特异性引物需要根据当地HIV-1亚型的流行情况进行定制。

2.1.3 基因芯片 基因芯片,又称DNA微阵列芯片(DNA microarray),作为一种高效的基因分型平台,采用微点阵的形式在固体载体(如玻片)上固定各种基因探针,形成二维分子排列,然后与已标记的待测生物样本中的靶分子进行杂交,通过激光共聚焦荧光检测系统对微阵列芯片进行扫描,检测每个基因探针上的荧光信号,最终根据核酸杂交的原理对目标序列亚型进行鉴定。我国最初针对gag保守区域设计了相关基因探针,并将其应用于临床诊断及出入境检验检疫,其与基因测序结果的一致率超过98%^[20]。此后,我国又开发了包括多条寡核苷酸探针的DNA芯片试剂盒,主要用于检测与RT和PR抑制剂耐药相关的突变位点。尽管基因芯片是一种高效、敏感的方法,但由于在探针合成与固定、分子标记、数据读取与分析等方面的技术复杂、成本昂贵,目前尚未在我国得到广泛应用。

2.2 HIV-1 亚型分型工具

如前所述,基于Sanger测序的系统进化分析是目前应用最广泛的HIV-1分型方法,能够清晰地揭示HIV-1的谱系演化关系。构建系统进化树最常用的方法可大致归为两类:一是基于距离的矩阵算法,包括邻接(neighbor-joining, NJ)法、非加权配对算术平均(unweighted pair group method with arithmetic mean, UPGMA)法、最小进化(minimum evolution, ME)法等;二是基于特征的最优性准则,如最大似然(maximum likelihood, ML)法、贝叶斯推断(bayesian inference, BI)法、最大简约(maximum parsimony, MP)法等。目前,最常用的方法包括ML法、BI法和NJ法。

2.2.1 ML法 ML法将序列中的差异位点视为独立的特征,采用特定的替代模型计算每个位点上所有可能的残基替换概率,并将这些概率累加以生成特定位点的似然值,然后对所有可能的系统进化树都计算似然函数值,最终以最大似然值的系统进化

树作为最优树。ML法通常通过自展值(bootstrap)对进化树进行检验,一般认为bootstrap>70%的分支具有较高的可信度。在确定了进化模型的情况下,ML法是与实际进化情况最为吻合的建树算法。由于其结果准确性和计算速度等方面的优势,ML法被广泛应用并受到认可。常用的分析软件包括phyML、RAxML、iqtree等,其中RAxML由于其运算速度较快、操作简单被广泛使用。

2.2.2 BI法 BI法采用与ML法相同的评分标准,但其选择最优树的方法不同。BI法通过马尔科夫链蒙特卡洛(Markov chain Monte Carlo, MCMC)进行抽样,以确定出现频率最高的系统进化树作为最优树,而不是直接选取似然值最大的树。BI法使用后验概率(posterior probability, PP)对系统进化树的拓扑结构进行评估,一般认为具有>95%的PP值的分支可信度较高。相对于其他方法,BI法所得的多数一致性树被认为更能真实反映HIV-1类群之间的系统关系。然而,由于需要进行大规模计算,BI法在硬件设备方面需要较高水平,成本较为昂贵。常用的分析软件为MrBayes。

2.2.3 NJ法 NJ法是一种通过计算物种之间的相似性来构建进化树的拓扑结构以确定物种间亲缘关系的方法。该方法首先从一个距离矩阵开始,采用一定的标准递归地合并矩阵中距离最短的两个节点,并重构新的距离矩阵,如此反复,直至剩下最后一个分类单元。由于NJ法的假设较少、算法简单易懂、运算速度较快,树的构建相对准确,同时还能分析较多的序列,因此被广泛使用。然而,由于NJ法将序列上的所有位点等同对待,因此仅适用于进化距离较小、序列相似度较高的毒株。常用的分析软件包括PHYLIP、MEGA等。

3 HIV-1 亚型研究的重要意义

3.1 HIV-1 亚型与疾病进展及病毒传播

HIV-1亚型之间的差异会对疾病进展、病毒传播等产生重要影响。Pant等^[21]研究发现,非B亚型感染者的疾病进展速度依次为C/D>G>AE>AG>A。而Kiguoya等^[22]研究则指出,由gag蛋白酶驱动的亚型特异性复制能力是不同HIV-1亚型疾病进展差异的主要决定因素,且A/C<D<重组病毒。在肯尼亚,尽管D亚型感染者与A亚型感染者的病毒载量相似,但前者的疾病进展明显快于后者^[23],这

可能与D亚型具有更高比例的CXCR4(X4)受体^[24]、在感染早期产生更高水平的细胞因子^[25]有关。一项波兰的研究发现,即使是在接受抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)的情况下,D亚型感染者的死亡率也显著高于B亚型感染者^[26]。韩国的研究也显示,D亚型感染者的死亡风险和疾病进展速度分别比B亚型感染者高2倍和2.9倍^[27]。最近在荷兰发现了一种具有高传染性和高毒力的HIV-1新变种——VB变异体,与其他亚型感染者相比,VB变异体感染者的病毒载量高3.5~5.5倍、CD4⁺T细胞计数减少速度快2倍,面临着更快发展为艾滋病的风险,还显示出更高的病毒传播风险^[28]。

我国的研究发现,与其他亚型感染者相比,CRF01_AE感染者的基线CD4⁺T细胞水平更低,疾病进展速度更快^[29]。而CRF07_BC感染者的ART治疗效果优于B、CRF01_AE和CRF55_01B感染者。与CRF01_AE与B亚型感染者相比,CRF07_BC感染者在ART期间的CD4⁺T细胞计数较高,实现免疫恢复的时间较短^[30]。台湾一项队列研究发现,CRF07_BC感染者的病毒载量明显低于B亚型感染患者,每毫升低约58 000个拷贝^[31]。此外,在MSM人群的研究发现,CRF55_01B感染者的CD4⁺T细胞计数下降速度较CRF01_AE慢,血浆病毒载量上升速度较CRF01_AE和CRF07_BC快,表明CRF55_01B感染者可能会延长无症状期并增加病毒传播的风险^[32]。在从确诊到发生免疫学失败(CD4⁺T细胞计数<200个/μL)的速度上,CRF01_AE最快,其次是CRF55_01B,CRF07_BC最慢^[33]。

然而,也有少部分研究未能观察到不同HIV-1亚型感染者疾病进展的显著差异^[34-35]。不同HIV-1亚型感染者的疾病进展和病毒传播受到毒株本身、宿主、ART治疗和其它多方面因素的影响,有待进一步深入研究。

3.2 HIV-1亚型与疫苗研发

尽管ART可以有效减轻HIV/AIDS患者的痛苦并延长其寿命,但ART药物只能控制病毒复制而无法根除病毒,且价格昂贵、副作用较大,使用不当还容易诱发耐药株产生。因此,研制出安全、有效的疫苗是控制HIV-1传播的关键手段。然而,HIV-1的遗传和亚型多样性是目前疫苗研发的主要障碍。不同HIV-1亚型之间存在较高的基因离散率,在氨基酸水平上,gag基因的差异约为17%(15%~22%)、env基因的差异约为25%(20%~36%),病毒

重组还会进一步加剧这种基因差异和病毒多样性^[36]。宿主对HIV-1的免疫反应也是多方面的,抗体主要针对env基因,而细胞毒性T淋巴细胞反应则主要针对gag和(或)pol基因。不同HIV-1亚型的基因差异导致很难引起充分的交叉免疫反应。由于A、B、C亚型是目前最常见的毒株,因此优先研制针对这3种亚型的特异性疫苗可能更为合理。

此外,科学家们提出了“Mosaic”疫苗的概念,通过将不同HIV-1亚型的特征性序列拼接起来形成具备多种亚型特征的新的“Mosaic”基因,并将其装载在腺病毒等载体上制备成“Mosaic”疫苗。研究表明,“Mosaic”疫苗可以引起机体更广泛和更深入的免疫反应^[37]。Barouch等^[38]的临床试验结果显示,“Mosaic”疫苗具有良好的安全性和耐受性,在恒河猴和人体内均诱导了强大的体液和细胞免疫反应。此外,Stephenson等^[39]发现,与12个月的接种方案相比,6个月的接种方案诱导的免疫反应强度并未降低,缩短接种时间对于疫苗的安全性和免疫原性没有影响。这为疫苗研制成功后的快速普及提供了可能。目前,四价“Mosaic”疫苗已完成I/IIa期临床研究,其诱导的免疫反应强度和广度相比三价疫苗更具优势^[40]。“Mosaic”疫苗可融合全球各地HIV-1的遗传基因,诱导更为广谱的免疫反应,有望克服HIV-1高度变异对疫苗研发提出的挑战。

4 总结与展望

总的来说,HIV-1的高度变异性是导致病毒表型变化的主要原因。鉴于当前全球HIV-1亚型的多样性仍在持续增加,因此有必要开展全球HIV-1分子流行病学监测,深入分析不同HIV-1亚型对疾病进展、病毒传播等方面造成的影响,同时积极推动“Mosaic”等亚型特异性疫苗的研发,为早日实现“终结艾滋病流行”的目标提供新的机遇和突破口。

参考文献:

- [1] HEMELAAR J, ELANGO VAN R, YUN J, et al. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990-2015: a systematic review, global survey, and trend analysis[J]. Lancet infectious disease, 2019, 19(2): 143-155.
- [2] HEMELAAR J, ELANGO VAN R, YUN J, et al. Global and regional epidemiology of HIV-1 recombinants in 1990-2015: a systematic review and global survey[J].

- Lancet HIV, 2020, 7(11): e772-e781.
- [3] WILLIAMS A, MENON S, CROWE M, et al. Geographic and population distributions of human immunodeficiency virus (HIV)-1 and HIV-2 circulating subtypes: a systematic literature review and meta-analysis (2010-2021) [J]. Journal of infectious disease, 2023, 228(11): 1583-1591.
- [4] BBOSA N, KALEEBU P, SSEMWANGA D. HIV subtype diversity worldwide[J]. Current opinion in HIV and AIDS, 2019, 14(3): 153-160.
- [5] HEMELAAR J, LOGANATHAN S, ELANGO VAN R, et al. Country level diversity of the HIV-1 pandemic between 1990 and 2015[J]. Journal of virology, 2021, 95(2): e01580.
- [6] HEMELAAR J, GOUWS E, GHYS P D, et al. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007[J]. Aids, 2011, 25(5): 679-689.
- [7] KHAIRUNISA S Q, MEGASARI N L A, UEDA S, et al. Subtype distribution and drug resistance patterns among HIV-1 strains prevalent in Makassar, Indonesia[J]. AIDS research and human retroviruses, 2023, 39(3): 124-129.
- [8] HE X, XING H, RUAN Y H, et al. A comprehensive mapping of HIV-1 genotypes in various risk groups and regions across China based on a nationwide molecular epidemiologic survey[J]. Plos one, 2012, 7(10): e47289.
- [9] YIN Y Q, LIU Y X, ZHU J, et al. The prevalence, temporal trends, and geographical distribution of HIV-1 subtypes among men who have sex with men in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Epidemiology and infection, 2019, 147: e83.
- [10] LIU X, WANG D, HU J, et al. Changes in HIV-1 subtypes/sub-subtypes, and transmitted drug resistance among ART-naïve HIV-infected individuals-China, 2004-2022[J]. China CDC weekly, 2023, 5(30): 664-671.
- [11] PIYASIRISILP S, MCCUTCHAN F E, CARR J K, et al. A recent outbreak of human immunodeficiency virus type 1 infection in southern China was initiated by two highly homogeneous, geographically separated strains, circulating recombinant form AE and a novel BC recombinant[J]. Journal of virology, 2000, 74(23): 11286-11295.
- [12] LI L, CHEN L L, LIANG S J, et al. Subtype CRF01_AE dominate the sexually transmitted human immunodeficiency virus type 1 epidemic in Guangxi, China[J]. Journal of medical virology, 2013, 85(3): 388-395.
- [13] LI J J, FENG Y, SHEN Z Y, et al. HIV-1 transmissions among recently infected individuals in Southwest China are predominantly derived from circulating local strains [J]. Scientific reports, 2018, 8(1): 12831.
- [14] ZHANG F, YANG Y, LIANG N, et al. Transmission network and phylogenetic analysis reveal older male-centered transmission of CRF01_AE and CRF07_BC in Guangxi, China[J]. Emerging microbes & infections, 2023, 12(1): 2147023.
- [15] YAMAGUCHI J, VALLARI A, MCARTHUR C, et al. Brief report: complete genome sequence of CG-0018a-01 establishes HIV-1 subtype L[J]. Journal of acquired immune deficiency syndromes, 2020, 83(3): 319-322.
- [16] 张瑞凤,刘 静,刘 佩,等. 基于二代测序技术建立覆盖我国主要流行亚型的HIV-1近全长基因组测序方法[J]. 中国艾滋病性病, 2023, 29(5): 509-516.
- [17] SAKKHACHORNPHOP S, KIJAK G H, BEYRER C, et al. An effective tool for identifying HIV-1 subtypes B, C, CRF01_AE, their recombinant forms, and dual infections in Southeast Asia by the multi-region subtype specific PCR (MSSP) assay[J]. Journal of virological methods, 2015, 217: 70-78.
- [18] LIU Z Y, LI W, XU M, et al. Development of an in-house multiplex nested RT-PCR method for detecting acute HIV-1 infection in high risk populations[J]. Current HIV research, 2015, 13(4): 315-324.
- [19] GERHARDT M, MLOKA D, TOVANABUTRA S, et al. In-depth, longitudinal analysis of viral quasiespecies from an individual triply infected with late-stage human immunodeficiency virus type 1, using a multiple PCR primer approach[J]. Journal of virology, 2005, 79(13): 8249-8261.
- [20] 朱京京,汪圣强,谢晓谦,等. HIV检测基因芯片的研制和应用评价[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2010, 2(1): 13-16.
- [21] PANT PAI N, SHIVKUMAR S, CAJAS J M. Does genetic diversity of HIV-1 non-B subtypes differentially impact disease progression in treatment-naïve HIV-1-infected individuals? a systematic review of evidence: 1996-2010 [J]. Journal of acquired immune deficiency syndromes, 2012, 59(4): 382-388.
- [22] KIGUOYA M W, MANN J K, CHOPERA D, et al. Subtype-specific differences in Gag-Protease-driven replication capacity are consistent with intersubtype differences in HIV-1 disease progression[J]. Journal of virology, 2017, 91(13): e00253.
- [23] BAETEN J M, CHOHAN B, LAVREYS L, et al. HIV-1 subtype D infection is associated with faster disease progression than subtype A in spite of similar plasma HIV-1 loads[J]. Journal of infectious disease, 2007, 195(8): 1177-1180.
- [24] GRANT H E, ROY S, WILLIAMS R, et al. A large popu-

- lation sample of African HIV genomes from the 1980s reveals a reduction in subtype D over time associated with propensity for CXCR4 tropism[J]. *Retrovirology*, 2022, 19(1): 28.
- [25] KAPAATA A, BALINDA S N, HARE J, et al. Infection with HIV-1 subtype D among acutely infected Ugandans is associated with higher median concentration of cytokines compared to subtype A[J]. *IJID regions*, 2022, 3: 89-95.
- [26] PARCZEWSKI M, SCHEIBE K, WITAK-JĘDRA M, et al. Infection with HIV-1 subtype D adversely affects the live expectancy independently of antiretroviral drug use [J]. *Infection, genetics and evolution*, 2021, 90: 104754.
- [27] CHO Y K, KIM J E, LEE S H, et al. Impact of HIV-1 subtype and Korean Red Ginseng on AIDS progression: comparison of subtype B and subtype D[J]. *Journal of ginseng research*, 2019, 43(2): 312-318.
- [28] WYMANT C, BEZEMER D, BLANQUART F, et al. A highly virulent variant of HIV-1 circulating in the Netherlands[J]. *Science*, 2022, 375(6580): 540-545.
- [29] CHU M J, ZHANG W H, ZHANG X, et al. HIV-1 CRF01_AE strain is associated with faster HIV/AIDS progression in Jiangsu Province, China[J]. *Scientific reports*, 2017, 7(1): 1570.
- [30] GE Z W, FENG Y, LI K, et al. CRF01_AE and CRF01_AE Cluster 4 are associated with poor immune recovery in Chinese patients under combination antiretroviral therapy [J]. *Clinical infectious disease*, 2021, 72(10): 1799-1809.
- [31] HUANG S W, WANG S F, LIN Y T, et al. Patients infected with CRF07_BC have significantly lower viral loads than patients with HIV-1 subtype B: mechanism and impact on disease progression[J]. *Plos one*, 2014, 9(12): e114441.
- [32] WEI L, LI H, LV X, et al. Impact of HIV-1 CRF55_01B infection on the evolution of CD4 count and plasma HIV RNA load in men who have sex with men prior to antiretroviral therapy[J]. *Retrovirology*, 2021, 18(1): 22.
- [33] LIANG Y, HAN Z, SHUI J, et al. HIV-1 genotype is independently associated with immunodeficiency progression among Chinese men who have sex with men: an observational cohort study[J]. *HIV medicine*, 2020, 21(5): 279-288.
- [34] OGBENNA A A, MELONI S, INZAULE S, et al. The impact of HIV-1 subtypes on virologic and immunologic treatment outcomes at the Lagos University Teaching Hospital: a longitudinal evaluation[J]. *Plos one*, 2020, 15(8): e0238027.
- [35] LEELAWIWAT W, PATTANASIN S, SRIPORN A, et al. Association between HIV genotype, viral load and disease progression in a cohort of Thai men who have sex with men with estimated dates of HIV infection[J]. *Plos one*, 2018, 13(7): e0201386.
- [36] FATHI M, NEZAMZADEH R, ABDOLLAHPOUR-ALITAPPEH M, et al. Formulation of a recombinant HIV-1 polytope candidate vaccine with naloxone/alum mixture: induction of multi-cytokine responses with a higher regulatory mechanism[J]. *Apmis*, 2021, 129(8): 480-488.
- [37] BAROUCH D H, O'BRIEN K L, SIMMONS N L, et al. Mosaic HIV-1 vaccines expand the breadth and depth of cellular immune responses in rhesus monkeys[J]. *Nature medicine*, 2010, 16(3): 319-323.
- [38] BAROUCH D H, TOMAKA F L, WEGMANN F, et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19)[J]. *Lancet*, 2018, 392(10143): 232-243.
- [39] STEPHENSON K E, WEGMANN F, TOMAKA F, et al. Comparison of shortened mosaic HIV-1 vaccine schedules: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 trial (IPCAVD010/HPX1002) and a preclinical study in rhesus monkeys (NHP 17-22) [J]. *Lancet HIV*, 2020, 7(6): e410-e421.
- [40] BADEN L R, STIEH D J, SARNECKI M, et al. Safety and immunogenicity of two heterologous HIV vaccine regimens in healthy, HIV-uninfected adults (TRAVERSE): a randomised, parallel-group, placebo-controlled, double-blind, phase 1/2a study[J]. *Lancet HIV*, 2020, 7(10): e688-e698.

本文引用格式:

张 菲, 梁冰玉, 蒋俊俊, 等. HIV-1 基因分型及分子流行病学研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(10): 1338-1344. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.003

ZHANG F, LIANG B Y, JIANG J J, et al. Advances in HIV-1 genotyping and molecular epidemiology research [J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(10): 1338-1344. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.003