**我国2008－2016年16省（市/区）16**~**25岁异性性传播**

**感染者HIV毒株的亚型亚簇分布情况**

周佳佳，李杨，李苗苗，甘梦泽，沈建洋，阮玉华，冯毅，廖玲洁，邵一鸣，邢辉

(中国疾病预防控制中心 性病艾滋病预防控制中心，北京 102206）

**摘要：目的** 了解我国2008－2016年16省（市/区）16~25岁异性性传播艾滋病病毒（HIV）感染者中HIV毒株亚型亚簇的分布情况。**方法** 收集调查对象血浆样本，提取HIV 核糖核酸并扩增其*Pol*区片段（*PR*区，*RT*区），应用HIV Sequence Database网站和MEG 6.0等软件等进行亚型亚簇分析。**结果**  本研究共分析*pol*区序列1 779条，HIV基因分型显示：856例男性感染者中CRF01\_AE 亚型346例（40.4%）和CRF07\_BC亚型298例（34.8%），主要亚簇是CRF07\_BC的MSM簇（69.5%,207/298）；898例女性感染者CRF01\_AE亚型323例（36.0%）和CRF07\_BC亚型281例（31.3%），主要亚簇是CRF01\_AE的C1簇（51.1%,165/323）。男性和女性感染者中亚型亚簇中呈上升趋势的有CRF01\_AE的C5簇、CRF07\_BC的MSM簇及CRF55\_01B（*P*<0.01）。男性感染者和女性感染者中新型重组或者未知亚型毒株的构成比分别为12.0%和15.3%。**结论** 16~25岁年龄组男性和女性异性感染者中流行HIV毒株的亚簇不同，源自男男性行为者（MSM）的CRF01\_AE的C5簇、CRF07\_BC的MSM簇及CRF55\_01B毒株在我国小年龄异性性传播感染者中呈上升趋势。

**关键词：**艾滋病病毒；异性性传播；亚型；亚簇

**中图分类号**：R512.91；R373.9　　**文献标志码**：A **文章编号:**1672-5662(2019)00-0000-00

**Distribution of HIV strains of 16-25 years old heterosexually transmitted infections in 16 provinces (cities) in China from 2008 to 2016** *ZHOU Jiajia , LI Yang , LI Miaomiao , GAN Mengze , SHENG Jianyang , YUAN Yuhua , FENG Yi , LIAO Lingjie , SHAOYiming , XING Hui .(National Center for Disease* *Control and Prevention of China; Beijing 102206, China)*

Corresponding Author: XING Hui,Email: xingh@chinaaids.cn

Supported by the Ministry of Science and Technology of China (2017ZX10201101); the National Natural Science Foundation (81471962); Beijing Municipal Science & Technology Commission (D161100000416002)

**Abstract：Objective** To understand the distribution of HIV strains among 16 to 25 years old heterosexually transmitted infections in 16 provinces (cities) in China from 2008 to 2016. **Methods:** Plasma samples were collected from the subjects, HIV RNA was extracted and the Pol region fragment (PR region, RT region) was amplified, and subtypes and clusters analysis was performed using software such as HIV Sequence Database and MEG6.0. **Results：**A total of 1779 pol sequences were analyzed in this study. HIV genotyping showed that the main subtypes and clusters of male infected persons were CRF01\_AE（40.4%,346/856） and CRF07\_BC（34.8%,298/856）, and the main cluster were cluster MSM of CRF07\_BC（69.5%,207/298）. The main subtypes and clusters of female infected persons were CRF01\_AE （36.0%,323/896）and CRF07\_BC（31.3%,281/896）, and the main cluster was cluster1 of CRF01\_AE（51.1%,165/323）. The cluster5 of CRF01\_AE, cluster MSM of CRF07\_BC and CRF55\_01B (P<0.01) were observed showing a Upward trend in male and female infected individuals. The composition ratio of new recombinant or unknown subtype strains in male infected persons and female infected persons was 12.0% and 15.3%, respectively..**Conclusion:** The cluster5 of CRF01\_AE derived from MSM population, the cluster MSM of CRF07\_BC and the CRF55\_01B strain showed an increasing trend in small-age heterosexually transmitted infections in China.

**Key Words:** HIV; heterosexually transmitted;subtype;cluster

**收稿日期**：2019-03-07；**修回日期**：2019-03-19

**基金项目：**国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”（2017ZX10201101）；国家自然科学基金(81471962，81261120393)；北京市科技计划项目(D161100000416002)

**第一作者简介:**周佳佳（1993－），女， 河南省驻马店市人，硕士在读，研究艾滋病性途径传播特征。Email：zhoujiajia1993ze@163.com

**通信作者**：邢辉，研究员，硕士生导师，Email: xingh@chinaaids.cn

1

自2011年以来，我国每年新发现的艾滋病病毒（HIV）感染者/艾滋病（AIDS）病人(简称HIV /AIDS病人)中经异性性传播途径感染比例均超过60%[1]。异性性传播途径是我国近年来HIV流行的主要途径。小年龄组（16~25岁）人群暴露HIV的时间较短，被感染的时间也相对较短，世界卫生组织（WHO）推荐该年龄段人群可近似认为是近年来新发生感染的人群[2-3]。2015－2017年，我国当年新发现HIV/AIDS病人分为115 465例、124 555例、134 512例，新发现HIV/AIDS病人近年来以每年近8.0%的速度快速增长，本研究旨在通过分析我国16省（市/区）16~25岁HIV异性性传播感染者中亚型亚簇的分布及变化情况，了解各亚型亚簇HIV-1毒株的新发感染情况，为我国开展小年龄人群艾滋病防治工作提供科学数据。

1 对象与方法

**1.1 对象** 北京、吉林、江苏、浙江、甘肃、山东、湖南、河南、深圳、广西、重庆、四川、贵州、云南、陕西、新疆，16~25岁、当年发现的异性性传播HIV感染者、未接受过抗病毒治疗，按知情同意原则调查。

**1.2 方法** 2008－2016年1－8月在上述16省（市/区）开展调查。

核酸提取和扩增：用Easy Mag自动核酸提取仪提取核酸后，以国际标准株HXB2株*Pol*基因区为参照，扩增蛋白酶基因区全长和反转录酶基因区前300个氨基酸（即HXB2：2253bp-3553bp）。

亚型的判定：将基因测序公司测定的序列用Sequencherv 4.10拼接，拼接后导出序列，用Bioedit软件进行序列比对，将比对好的序列导入MEG6.0软件构建系统树，进行亚型的判定，把校验值＜75%的序列提交到HIV BLAST进行一致性检验。从HIV sequence database网站DATABASES栏下的Sequence DB查询并下载中国目前所有的HIV参考株，用这些参考株判别结果不一致或者HIV BLAST不能明确判定亚型的序列。

亚簇的判定：CRF01\_AE在我国主要分为七个亚簇（C1~C7）[4-5]，CRF01\_AE的C1簇和C3簇均主要在我国南部省份异性性传播人群和静脉注射吸毒人群流行，C2簇主要在广西静脉注射吸毒人群中流行，C4簇主要在东南地区的男男性行为者（MSM）中流行；C5簇主要在北京及其他北部省份的MSM中流行，C6簇和C7簇仅在福建和云南省异性性传播感染者中被发现。CRF07\_BC分为MSM簇和其他亚簇两个亚簇，MSM簇主要在MSM中传播，其他亚簇包括除MSM簇外的亚簇。利用这些亚簇对应的参考株，用Bioedit软件进行序列比对和清理，然后用MEG6.0软件构建系统树，将与参考株明显成簇且校验值高于75%的序列判定为一簇。

**1.3 统计分析**  采用SAS 9.4进行亚型亚簇按时间段的趋势性检验。

2 结果

2.1 调查对象的一般情况 共分析16~25岁的HIV异性性传播感染者1 779例，感染者一般情况详见表1。

**表1 2008－2016年16个省**（市/区）**16**~**25岁HIV异性性传播感染者一般情况**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 变量 | 人数 | 构成比/%  |
| 性别 |
|  男 | 856 | 48.1 |
|  女 | 898 | 50.5 |
| 不详 | 25 | 1.4 |
| 民族 |
| 汉族 | 1 042 | 58.6 |
|  少数民族 | 614 | 34.5 |
|  不详 | 123 | 6.9 |
| 婚姻状况 |
|  未婚 | 1 002 | 56.3 |
|  已婚 |  519 | 29.2 |
|  离异 |  46 | 2.6 |
|  不详 | 212 | 11.9 |
| 年龄（岁） |
| 16-20 |  289 | 16.2 |
| 21-25 | 1 490 | 83.8 |
| 地区a |
| 华北地区 | 110 | 6.2 |
| 东北地区 | 18 | 1.0 |
| 华东地区 | 185 | 10.4 |
| 华中地区 | 200 | 11.2 |
| 华南地区 | 385 | 21.6 |
| 西南地区 | 721 | 40.5 |
| 西北地区 | 160 | 9.0 |

注：a：华北地区：北京；东北地区：吉林；华东地区：江苏、浙江、山东；华中地区：湖南、河南；华南地区：深圳、广西；西南地区：重庆、四川、云南、贵州；西北地区：陕西、甘肃、新疆

**2.2 男性感染者亚型亚簇变化趋势** 共调查异性性传播男性感染者856例，2008年以后新增加的亚型有8种，新增加的亚簇有5种。在2015－2016年，CRF07\_BC占40.4%(114/282)、CRF01\_AE占33.0%(93/282)、B占5.0%(14/282)、CRF55\_01B占5.0%(14/282)、CRF08\_BC占2.8%(8/282)、其他亚型占13.8%(39/282)。按2008－2011年、2012－2014年和2015－2016年3个时间段，亚型亚簇上升趋势有统计学意义的有CRF55\_01B、CRF01\_AE的C3簇、C5簇、CRF07\_BC的MSM簇；亚型亚簇下降趋势有统计学意义的有B亚型、CRF01\_AE的C2簇、C4簇、CRF07\_BC的其他亚簇；亚型亚簇变化趋势无统计学意义的有CRF01\_AE、CRF07\_BC、CRF08\_BC、CRF01\_AE的C1簇、C6簇、C7簇。详见表2。

**表2 我国2008-2016年16个省**（市/区）**16**~**25岁HIV异性性传播男性感染者亚型亚簇变化情况**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 变量 | 总计(*n*=856) | 2008－2011年（*n*=282） | 2012－2014年（*n*=292） | 2015－2016年（*n*=282） | *P*值 |
| CRF01\_AE | 346（40.4） | 118（41.8） | 135（46.2） | 93（33.0） | 0.054 |
| C1 | 75（21.7） | 28（23.7） | 37（27.4） | 10（10.8） | 0.057 |
| C2 | 27（7.8） | 14（11.9） | 11（8.1） | 2（2.2） | 0.011 |
| C3 | 9（2.6） | 0（0.0） | 0（0.0） | 9（9.7） | <0.01 |
| C4 | 153（44.2） | 63（53.4） | 53（39.3） | 37（39.8） | 0.029 |
| C5 | 43（12.4） | 2（1.7） | 14（10.4） | 27（29.0） | <0.01 |
| C6 | 3（0.9） | 1（0.8） | 2（1.5） | 0（0.0） | 0.624 |
| C7 | 4（1.2） | 2（1.7） | 2（1.5） | 0（0.0） | 0.292 |
| 其他亚簇 | 32（9.2） | 8（6.8） | 16（11.9） | 8（8.6） | 0.507 |
| CRF07\_BC | 298（34.8） | 94（33.3） | 90（30.8） | 114（40.4） | 0.107 |
| MSM簇 | 207（69.5） | 49（52.1） | 64（71.1） | 94（82.5） | <0.01 |
| 其他亚簇 | 91（30.5） | 45（47.9） | 26（28.9） | 20（17.5） | <0.01 |
| B | 61（7.1） | 29（10.3） | 18（6.2） | 14（5.0） | 0.012 |
| CRF08\_BC | 26（3.1） | 10（3.5） | 8（2.7） | 8（2.8） | 0.628 |
| CRF55\_01B | 22（2.6） | 0（0.0） | 8（2.7） | 14（5.0） | <0.01 |
| 其他亚型b | 103（12.0） | 31（11.0） | 33（11.3） | 39（13.8） | 0.330 |

注：a:各亚簇构成比分母为其对应亚型总数; b:其他亚型包括CRF61\_BC（2例）、CRF62\_BC（2例）、CRF68\_01B（1例）、CRF87\_cpx（1例）、CRF96\_cpx（3例）、C亚型（5例）及其他未知亚型毒株（89例）

**2.3 女性感染者亚型亚簇变化趋势** 共调查异性性传播女性感染者898例。2008年以后新增加的亚型有6种，新增加的亚簇有5种。在2015－2016年162例中，CRF07\_BC占39.5%(64例)、CRF01\_AE占34.0%(55例)、CRF08\_BC占9.9%(16例)、CRF55\_01B占4.3%(7例)、B占1.2%(2例)、其他亚型占11.1%(18例)。按2008－2011年、2012－2014年和2015－2016年3个时间段，亚型亚簇上升趋势有统计学意义的有CRF55\_01B、CRF01\_AE的C3簇、C5簇、CRF07\_BC的MSM簇；亚型亚簇下降趋势有统计学意义的有CRF08\_BC和B亚型、CRF01\_AE 的C1簇和CRF07\_BC的其他亚簇；亚型亚簇变化趋势无统计学意义的有CRF01\_AE、CRF07\_BC、CRF01\_AE的C2簇、C4簇、C6簇、C7簇和CRF01\_AE的其他亚簇。见表3。

**表3 我国2008－2016年16个省**（市/区）**16~25岁HIV异性性传播女性感染者亚型亚簇变化情况**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 变量 | 总计 (*n*=898) | 2008－2011年（*n*=431） | 2012－2014年（*n*=305） | 2015－2016年（*n*=162） | *P*值 |
| CRF01\_AE | 323（36.0） | 134（31.1） | 134（43.9） | 55（34.0） | 0.058 |
| C1 | 165（51.1） | 79（59.0） | 74（55.2） | 12（21.8） | <0.01 |
| C2 | 45（13.9） | 22（16.4） | 21（15.7） | 2（3.6） | 0.063 |
| C3 | 12（3.7） | 0（0.0） | 0（0.0） | 12（21.8） | <0.01 |
| C4 | 22（6.8） | 8（6.0） | 9（6.7） | 5（9.1） | 0.486 |
| C5 | 16（5.0） | 1（0.7） | 3（2.2） | 12（21.8） | <0.01 |
| C6 | 6（1.9） | 3（2.2） | 3（2.2） | 0（0.0） | 0.422 |
| C7 | 9（2.8） | 3（2.2） | 5（3.7） | 1（1.8） | 0.863 |
| 其他亚簇 | 48（14.9） | 18（13.4） | 19（14.2） | 11（20.0） | 0.336 |
| CRF07\_BC | 281（31.3） | 132（30.6） | 85（27.9） | 64（39.5） | 0.174 |
| MSM簇 | 52（18.5） | 14（10.6） | 17（20.0） | 21（32.8） | <0.01 |
| 其他亚簇 | 229（81.5） | 118（89.4） | 68（80.0） | 43（67.2） | <0.01 |
| CRF08\_BC | 113（12.6） | 82（19.0） | 15（4.9） | 16（9.9） | <0.01 |
| B | 37（4.1） | 25（5.8） | 10（3.3） | 2（1.2） | 0.008 |
| CRF55\_01B | 7（0.8） | 0（0.0） | 0（0.0） | 7（4.3） | <0.01 |
| 其他亚型b | 137（15.3） | 58（13.5） | 61（20.0） | 18（11.1） | 0.711 |

注：a:各亚簇构成比分母为其对应亚型总数；b:其他亚型包括CRF57\_BC（3例）、CRF61\_BC（4例）、CRF62\_BC（3例）、CRF65\_cpx（1例）、CRF87\_cpx（1例）、CRF96\_cpx（4例）、C亚型（11例）及其他未知亚型毒株（110例）

3讨论

本调查显示，2008年以后男性感染者中新增加CRF08\_BC、CRF55\_01B、CRF61\_BC、CRF62\_BC、CRF68\_01B、CRF87\_cpx、CRF96\_cpx、C亚型8种亚型和CRF01\_AE的C4簇、C5簇、C6簇、C7簇、CRF07\_BC的MSM簇5种亚簇；女性感染者中新增加CRF55\_01B、CRF61\_BC、CRF65\_cpx、CRF87\_cpx、CRF96\_cpx、C亚型6种亚型，新增加5种亚簇与男性感染者一致。HIV亚型亚簇的不断增加，说明异性性传播感染人群的高危行为更加复杂，HIV阳性者仍然有高危行为。

CRF01\_AE是我国HIV的主要流行亚型。按2008－2011年、2012－2014年和2015－2016年3个时间段分析发现，CRF01\_AE的C5簇在男性感染者和女性感染者上升均有统计学意义（*P*<0.01）。CRF01\_AE的C5簇在男性感染者和女性感染者中分别从2008－2011年的1.7%和0.7%上升到2015－2016年的29.0%和21.8%，源自北京及其他北部省份MSM的CRF01\_AE的C5簇在异性性传播感染人群中呈现上升趋势,说明同性性传播人群和异性性传播人群有密切的联系。很多研究报道的部分男男性行为感染者仍存在异性性行为[6-9]也证明了这一点；CRF01\_AE的C2簇和C4簇在男性感染者中呈下降趋势，在女性无明显变化，可能是MSM簇快速增长导致了它们的构成比相应的发生了变化。有研究报道, CRF01\_AE的C4簇是我国小年龄MSM中主要流行的亚簇[10]，但在本研究的男性、女性异性性传播感染者中均出现（构成比分别为44.2%、6.8%）。提示该毒株可能扩散到了异性性传播人群。CRF01\_AE的C4簇构成比明显高于其C5簇，这与Song等[11]发现的同一亚型不同簇HIV毒株可具有不同的免疫表型结果一致。

CRF07\_BC的MSM簇在本研究男性异性性传播感染者中，从2008－2011年的52.1%上升到2015－2016年的82.5%，相同时间段在女性异性性传播感染者中，从10.6%上升到32.8%，均呈明显上升趋势，说明该亚簇在我国小年龄异性性传播人群中快速增长。有研究表明, CRF07\_BC的MSM簇自2004年进入我国小年龄MSM以来，在该人群中快速增长[10]。小年龄HIV感染者可近似认为是近年来新发生感染人群，也可近似代表HIV的正在流行传播的现况[12]。提示CRF07\_BC的MSM簇可能在我国目前异性传播HIV的流行中起着重要的作用。另外，CRF07\_BC的MSM簇来源于MSM相关传播簇，本研究结果表明, 该亚簇在女性异性性传播感染者中同样呈现上升趋势，说明CRF07\_BC的MSM簇已从男男性行为传播人群扩散到异性性传播人群。

CRF55\_01B、B亚型、CRF08\_BC和新型重组或者未知亚型毒株在异性人群中所占比例相对较小，但变化趋势较为明显。CRF55\_01B自2004年在深圳市MSM中被发现后，现已传播到我国大多数省份[13-14]。该亚型最早出现于MSM，本研究结果也同样说明, 该亚型传播扩散到异性性途径人群。本次调查发现CRF55\_01B在男性感染者和女性感染者中均上升趋势明显，这些新产生的新型重组毒株的快速扩散需要密切关注。CRF08\_BC来自注射吸毒人群[15]，在女性感染者中所占比例明显高于在男性感染者中的比例，说明该亚型在我国小年龄HIV异性性传播女性感染者中流行更广泛。有研究对我国HIV未治疗人群进行分析，发现新型重组或者未知亚型毒株所占构成比为11%[16]，而本研究中小年龄异性性传播人群中男性感染者和女性感染者中新型重组或者未知亚型毒株分别为12.0%和15.3%，均高于其他报道年龄组人群。小年龄异性性行为的活跃性和复杂性导致其感染者中HIV亚型的多样性，需要及时做好监测工作。

**参考文献:**

 [1] 中国疾病预防控制中心 性病艾滋病预防控制中心 性病控制中心. 2017年12月全国艾滋病性病疫情[J]. 中国艾滋病性病, 2018,24(3):111.

 [2] Zhang J, Shen Z, Li Z, et al. Genetic Characteristics of CRF01\_AE Among Newly Diagnosed HIV-1-Infected 16- to 25-Year Olds in 3 Geographic Regions of Guangxi, China[J]. Medicine, 2015,94(21):e894.

 [3] 张晶, 梁淑家, 滕涛, 等. 南宁16～25岁HIV感染者中多亚型流行毒株及耐药传播现状[J]. 中国病毒病杂志, 2015,5(6):466-470.

 [4] Li Z, Liao L, Feng Y, et al. Trends of HIV subtypes and phylogenetic dynamics among young men who have sex with men in China, 2009-014[J]. Scientific Reports, 2015. (Epub ahead of print).

 [5] Yi F, Xiang H, Hsi J H, et al. The rapidly expanding CRF01\_AE epidemic in China is driven by multiple lineages of HIV-1 viruses introduced in the 1990s[J]. AIDS, 2013,27(11):1793-1802.

 [6] 林海江, 张玉成, 沈伟伟, 等. 浙江省台州市2013－2015年男男性行为者人群同性群交行为调查[J]. 中华流行病学杂志, 2017,38(5):634-637.

 [7] 刘莉, 那军, 礼彦侠, 等. 辽宁省城市MSM异性婚姻意愿调查[J]. 中国艾滋病性病, 2015,21(10):858-860.

 [8] 倪明健, 王森路, 胡晓敏, 等. 乌鲁木齐市MSM的性伴特征与高危性行为分析[J]. 中国艾滋病性病, 2015,21(5):409-413.

 [9] 晏瑞琳, 黄竹林, 单飞, 等. 某市MSM异性性行为情况及影响因素分析[J]. 中国艾滋病性病, 2014,20(10):759-762.

[10] Li Z, Liao L, Feng Y, et al. Trends of HIV subtypes and phylogenetic dynamics among young men who have sex with men in China, 2009-2014[J]. Sci Rep, 2015**(**5**)**:16708.

[11] Song H, Ou W, Feng Y, et al. Disparate impact on CD4 T cell count by two distinct HIV-1 phylogenetic clusters from the same clade[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018.(Epub ahead of print).

[12] Choi K H, Liu H, Guo Y, et al. Emerging HIV-1 epidemic in China in men who have sex with men[J]. Lancet, 2003,361(9375):2125-2126.

[13] Han X, Takebe Y, Zhang W, et al. A Large-scale Survey of CRF55\_01B from Men-Who-Have-Sex-with-Men in China: implying the Evolutionary History and Public Health Impact[J]. Sci Rep, 2015(5):18147.

[14] Han X, An M, Zhang W, et al. Genome Sequences of a Novel HIV-1 Circulating Recombinant Form, CRF55\_01B, Identified in China[J]. Genome Announc, 2013. (Epub ahead of print).

[15] Feng Y, Takebe Y, Wei H, et al. Geographic origin and evolutionary history of China's two predominant HIV-1 circulating recombinant forms, CRF07\_BC and CRF08\_BC[J]. Sci Rep, 2016(6):19279.

[16] Shuai Z, Yi F, Jing H, et al. Prevalence of Transmitted HIV drug resistance in antiretroviral treatment naïve newly diagnosed individuals in China[J]. Scientific Reports, 2018,8(1):12273.