

· 论 著 ·

江西省部分地区HIV/AIDS病例HIV-1分子传播网络分析

丁晨, 刘家虹, 吴争, 熊长辉

江西省疾病预防控制中心艾滋病性病防制所, 江西 南昌 330029

摘要: **目的** 了解江西省部分地区艾滋病病毒感染者和艾滋病患者(HIV/AIDS)艾滋病病毒1型(HIV-1)分子传播网络特征, 为指导艾滋病防控和干预提供依据。**方法** 选择江西省上饶市、宜春市和赣州市2018年1—6月新报告的HIV/AIDS病例为研究对象, 收集人口学信息和HIV感染途径等资料。采集全血样本提取HIV RNA, 采用反转录PCR和巢式PCR扩增HIV-1 *pol*区基因并测序, 构建系统进化树分析基因亚型, 采用基因距离法构建分子传播网络, 分析成簇情况和病例特征。**结果** 成功扩增获得序列305条, 男性231例, 占75.74%; ≥50岁184例, 占60.33%; 异性性接触感染288例, 占94.43%。HIV-1基因亚型以CRF07_BC和CRF01_AE为主, 分别占51.48%和29.18%; 赣州市基因亚型种类最多, 有8种。在1.0%的基因距离阈值下, 共形成27个分子簇, 107个节点和150条边, 分子成簇率为35.08%。最大分子簇1个, 涉及上饶市7个县(区)30例HIV/AIDS病例, 均为CRF07_BC亚型, 年龄为(63.03±9.46)岁, 感染途径均为异性性接触; 度值≥4的高传播风险病例17例, 其中10例来自玉山县。**结论** 江西省部分地区HIV-1亚型以CRF07_BC和CRF01_AE为主, 赣州市HIV-1基因亚型呈现多样化, 玉山县可能存在潜在传播风险点。

关键词: 艾滋病病毒; 基因亚型; 分子传播网络; 性接触传播

中图分类号: R512.91

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087(2024)09-0764-04

HIV-1 molecular transmission network among HIV/AIDS patients in parts of Jiangxi Province

DING Chen, LIU Jiahong, WU Zheng, XIONG Changhui

Department of HIV/AIDS and STD Control and Prevention, Jiangxi Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanchang, Jiangxi 330029, China

Abstract: Objective To investigate the characteristics of HIV-1 molecular transmission network among HIV/AIDS patients in parts of Jiangxi Province, so as to provide insights into guiding AIDS prevention and intervention. **Methods** The HIV/AIDS patients newly reported from January to June 2018 in Shangrao City, Yichun City and Ganzhou City were recruited, and demographic information and infection routes were collected. Blood samples were obtained to extract HIV RNA, and HIV-1 *pol* gene was amplified and sequenced using reverse transcription PCR and nested PCR assays. Gene subtypes were analyzed by constructing a phylogenetic tree. Molecular transmission network was constructed using gene-set distance, and the clustering patterns and the characteristics of HIV/AIDS patients within the clusters were analyzed. **Results** A total of 305 *pol* gene sequences were obtained successfully, including 231 males (75.74%), 184 patients aged 50 years and above (60.33%), and 288 patients with heterosexual contact (94.43%). The main subtypes were CRF07_BC and CRF01_AE, accounting for 51.48% and 29.18%, respectively. Ganzhou City had the most genetic subtypes, with 8 types. Under the 1.0% gene distance threshold, 27 molecular clusters were established, with 107 nodes and 150 edges, and the molecular clustering rate was 35.08%. The largest molecular cluster involved 30 patients from 7 counties (districts) of Shangrao City. All of them were CRF07_BC subtypes, had an average age of (63.03±9.46) years, and were infected through heterosexual contact. Among the 17 patients with high transmission risk (degree value≥4), 10 patients came from Yushan County. **Conclusions** The main subtypes of HIV-1 are CRF07_BC and CRF01_AE in parts of Jiangxi Province, and the subtypes in Ganzhou City are diversified. There may be potential transmission risk

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.09.007

作者简介: 丁晨, 硕士, 主管技师, 主要从事病毒病原学检测工作

通信作者: 熊长辉, E-mail: xch524@126.com

points in Yushan County.

Keywords: HIV; gene subtype; molecular transmission network; sexual contact

分析艾滋病病毒 (HIV) 分子传播网络有助于发现传播网络中未发现 HIV 感染者, 降低新发感染率^[1]。目前国内部分省份已将分子传播网络应用于 HIV 疫情研判和监测^[2-4]。江西省为艾滋病低流行省份, 感染者以性接触传播为主, 传播方式较为隐蔽^[5]。本研究选择江西省上饶市、宜春市和赣州市 2018 年 1—6 月报告的艾滋病病毒感染者和艾滋病患者 (HIV/AIDS) 资料, 分析艾滋病病毒 1 型 (HIV-1) 分子传播簇和传播网络特征, 为指导艾滋病防控和干预提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2018 年 1—6 月上饶市、宜春市和赣州市新报告的 HIV/AIDS 病例为研究对象, 要求 HIV 确证时年龄 ≥ 16 岁且未接受过抗病毒治疗。本研究通过江西省疾病预防控制中心医学伦理委员会审查 (赣疾控科伦审 2023 年 30 号)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

于 2018 年 7 月通过中国疾病预防控制中心艾滋病综合防治信息系统收集 HIV/AIDS 病例现住址、年龄、性别、文化程度、婚姻状况和感染途径等资料。通过上饶市皮肤病性病防治所、宜春市疾病预防控制中心和赣州市疾病预防控制中心收集 HIV/AIDS 病例抗病毒治疗前的全血样本。

1.2.2 核酸提取、目的片段扩增及测序

HIV/AIDS 病例抗病毒治疗前首次 CD4⁺T 淋巴细胞检测时留取全血 6~8 mL, 以离心半径 6 cm、1 500 r/min 离心 15 min, 分离血浆, -80 ℃ 冷冻送至江西省疾病预防控制中心。使用 QIAGEN 自动核酸提取仪提取血浆 HIV RNA。采用反转录 PCR 和巢式 PCR 扩增 HIV-1 *pol* 区基因蛋白酶和反转录酶区, 扩增片段长度为 1 316 bp^[4]。扩增试剂包含 TaKaRa One step RNA PCR Kit 和 TaKaRa Ex Taq 酶。PCR 产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳鉴定后, 将阳性扩增产物送至北京诺赛基因有限公司进行产物纯化和测序。

1.2.3 序列整理和亚型分析

采用 Sequencher 5.4.6 软件进行序列编辑和整理, 采用 Bioedit 7.2.0 软件比对分析整理好的序列和参考序列 (美国 Los Alamos 国家实验室 HIV 序列数

据库), 采用 Fasttree 2.1.8 和 Figtree 1.4.4 软件构建进化树并判定基因亚型, 重组亚型样本采用 Simplot 3.5.1 软件做断点分析。

1.2.4 分子传播网络分析

根据《HIV 传播网络监测和干预技术指南 (试行)》^[6], 采用 HyPhy 2.2.4 软件 TN93 模型计算基因距离, 按基因距离与分子簇数量的关系曲线选择阈值, 当分子簇数量达到峰值为最佳。采用 Cytoscape 3.6.0 软件绘制分子网络。分子网络中的节点表示 HIV/AIDS 病例个体, 节点连线的数量为度值, 表示在网络中的重要程度, 度值越大提示与越多人有推断的传播关系, 传播风险越高。本研究定义度值 ≥ 4 的 HIV/AIDS 病例为高传播风险病例^[7]。

1.3 统计分析

采用 Excel 2017 软件建立数据库, 采用 SPSS 22.0 软件统计分析。定性资料采用相对数描述, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况

收集血浆样本 346 份, 成功扩增获得序列 305 条, 占 88.15%, 其中上饶市 117 条、宜春市 98 条、赣州市 90 条。男性 231 例, 占 75.74%; ≥ 50 岁 184 例, 占 60.33%; 小学及以下学历 148 例, 占 48.52%; 已婚 193 例, 占 63.28%; 异性性接触感染 288 例, 占 94.43%。见表 1。

2.2 HIV-1 基因亚型

HIV-1 基因亚型以 CRF07_BC、CRF01_AE 为主, 其他亚型包括 CRF08_BC (29 例)、CRF55_01B (12 例)、CRF59_01B (2 例)、CRF02_AG (3 例)、B (2 例)、C (3 例)、CRF109_0107 (2 例) 和 URF (6 例), 见表 1。赣州市 HIV-1 基因亚型种类最多, 有 8 种; CRF02_AG 和 CRF109_0107 仅在宜春市出现。

2.3 分子传播网络特征分析

基因距离阈值为 1.0% 时, 网络内分子簇数量达到峰值, 共 107 条序列分子成簇, 成簇率为 35.08%, 形成 27 个分子簇, 107 个节点和 150 条边。年龄、感染途径、基因亚型和地区不同的病例成簇率差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

见表 1。

成簇序列的 HIV-1 基因亚型有 4 种, 分别为 CRF07_BC(77 例)、CRF01_AE(17 例)、CRF08_BC(11 例) 和 URF(2 例)。最大分子簇病例数为 30 例, 其他分子簇的病例数均为 2~8 例。最大分子簇 (C1) 由 30 例 CRF07_BC 亚型病例组成, 年龄为 (63.03±9.46) 岁; 男性 20 例, 女性 10 例; 小学及以下学历为主, 21 例占 70.00%; 感染途径均为异性性接触; 涉及上饶市 7 个县 (区), 集中分布在玉山县 (12 例, 占 40.00%) 和铅山县 (9 例, 占 30.00%); 度值≥4 的高传播风险病例 17 例, 其中玉山县 10 例 (1 例女性病例最大度值为 18)、铅山县 3 例、信州区 3 例和广信区 1 例。C2 分子簇包括 7 例病例, 年龄为 (68.57±11.89) 岁; 感染途径均为异性性接触, 均分布在宜春市袁州区; 度值≥4 的高传播风险病例 3 例。C3 分子簇包括赣州市和上饶市 8 例病例, 男性 7 例, 女性 1 例; 经同性性接触感染 1 例; C3 分子簇在基因距离为 1.5% 时, 新增 8 例病例, 其中 1 例病例度值由 5 增加为 11, 1 例病例度值由 2 增加为 13。见图 1。

3 讨论

本研究对 2018 年 1—6 月江西省上饶市、宜春市和赣州市报告的 HIV/AIDS 病例进行分子流行病学分析, 发现了 10 种 HIV-1 基因亚型, 以 CRF07_BC (51.48%) 和 CRF01_AE (29.18%) 为主, 与既往调查结果 [7-8] 和江西省 2015 年 HIV-1 亚型调查结果 [9] 一致。HIV-1 基因亚型分布呈现一定的区域性, 3 例 CRF02_AG 和 2 例 CRF109_0107 亚型均来自宜春市;

表 1 HIV/AIDS 病例 HIV-1 分子成簇特征 [n (%)]

Table 1 Characteristics of HIV-1 molecular clustering among HIV/AIDS patients [n (%)]

项目	序列成功扩增	分子成簇	χ ² 值	P 值
性别			1.278	0.258
男	231 (75.74)	77 (33.33)		
女	74 (24.26)	30 (40.54)		
年龄/岁			16.169	<0.001
16~	37 (12.13)	5 (13.51)		
30~	84 (27.54)	22 (26.19)		
≥50	184 (60.33)	80 (43.48)		
文化程度			5.315	0.070
小学及以下	148 (48.53)	60 (40.54)		
初中	116 (38.03)	38 (32.76)		
高中/中专及以上	41 (13.44)	9 (21.95)		
婚姻状况			4.266	0.119
未婚	49 (16.07)	11 (22.45)		
已婚	193 (63.28)	71 (36.79)		
离异/丧偶	63 (20.65)	25 (39.68)		
感染途径				0.024 ^①
同性性接触	17 (5.57)	2 (11.76)		
异性性接触	288 (94.43)	105 (36.46)		
基因亚型			27.830	<0.001
CRF01_AE	89 (29.18)	17 (19.10)		
CRF07_BC	157 (51.48)	77 (49.04)		
其他	59 (19.34)	13 (22.03)		
地区			10.254	0.006
上饶市	117 (38.36)	54 (46.15)		
宜春市	98 (32.13)	27 (27.55)		
赣州市	90 (29.51)	26 (28.89)		

注: ①表示采用 Fisher 确切概率法。

赣州市的亚型种类最多, 可能与赣州市毗邻广东省, 两地人员流动频繁有关。CRF55_01B、CRF02_AG、

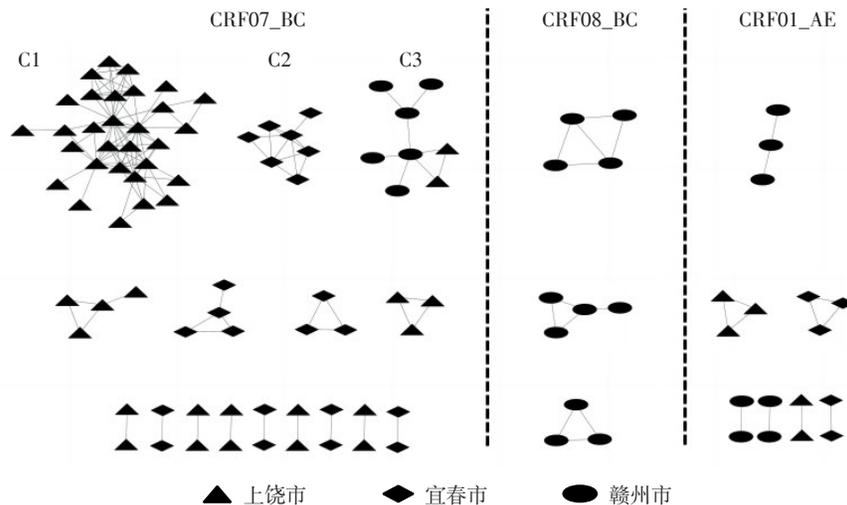


图 1 HIV/AIDS 病例 HIV-1 分子传播网络

Figure 1 HIV-1 molecular transmission network among HIV/AIDS patients

CRF109_0107 和 URF 亚型存在,提示江西省 HIV-1 亚型多样化,应警惕新型重组毒株的出现,同时对已感染上述亚型的群体加强流行病学溯源调查和 HIV-1 分子传播网络分析。

基因亚型、年龄和地区可能影响 HIV-1 分子成簇率。本研究显示,相比于 CRF01_AE 亚型,CRF07_BC 亚型更容易分子成簇,与甘肃省部分地区^[10]、济南市^[11]和江苏省淮安市^[12]研究结果类似。近年来,江西省新报告的 ≥ 50 岁 HIV/AIDS 病例逐年增多^[13],其 HIV-1 分子成簇风险更高,与四川省^[14-15]和安徽省阜阳市^[16]研究结果相同,可能是该年龄段人群仍然保持着性活跃,但对艾滋病的认知水平低,安全套使用率低,易发生高危性行为,增加了 HIV 感染聚集的风险。

分子传播网络中度值 ≥ 4 的高传播风险病例均为 CRF07_BC 亚型,在上饶市和宜春市较为流行。C1 分子簇涉及上饶市 7 个县(区)的 HIV/AIDS 病例,高传播风险病例 17 例(56.67%),其中玉山县 10 例,提示玉山县可能存在潜在传播风险点。C2 分子簇中高传播风险病例 3 例,均在宜春市袁州区。应针对高传播风险病例开展进一步流行病学调查,发现风险传播网络,并及时采取干预措施。C3 分子簇包含赣州市和上饶市 8 例 HIV/AIDS 病例,其中 7 例为男性,仅在传播簇边缘有 1 例女性。在 1.5% 的基因阈值下,C3 分子簇新增 8 例病例,均为男男性行为人群,推测 C3 分子簇可能主要为男男性行为传播的 HIV/AIDS 病例,并可能存在跨地区传播。分子簇关系并不意味着真正的传播关系,横断面分析可能遗漏中间传播者^[4, 17],应加强对 C3 分子簇的监测。

综上所述,江西省 HIV-1 亚型以 CRF07_BC 和 CRF01_AE 为主,HIV-1 分子传播簇内的毒株呈现地区聚集性, ≥ 50 岁男性是分子传播网络中的活跃人群。应加强艾滋病防治健康教育与 HIV 检测,对聚集性病例开展溯源调查。本研究存在不足之处,研究对象为 2018 年江西省部分地区新报告 HIV/AIDS 病例,采样覆盖率未达到采样比例要求^[5],数据存在一定偏倚。此外,URF 基因亚型发现 6 例,下一步需要对样本基因全长测序加以判定。

参考文献

- [1] 冯毅,王栋,邢辉.HIV 分子传播网络助力我国艾滋病精准防控[J].中国艾滋病性病,2023,29(1):1-8.
- [2] JIANG J, FAN Q, ZHANG J F, et al.A geographic hotspot and emerging transmission cluster of the HIV-1 epidemic among older adults in a rural area of Eastern China [J].AIDS Res Hum Retroviruses, 2020, 36(9):712-720.
- [3] 金攻华,李婧,刘小琦,等.湖州市 HIV/AIDS 分子网络传播簇的影响因素研究[J].预防医学,2020,32(10):992-995.
- [4] 许珂,陈璐芳,张兴亮,等.杭州市新确证在校学生 HIV/AIDS 分子传播网络分析[J].预防医学,2022,34(11):1096-1100,1104.
- [5] 谢莹娜,程思维,陈鑫.江西省 HIV-1 流行现状、治疗与耐药的研究进展[J].赣南医学院学报,2023,43(2):182-187.
- [6] 中国疾病预防控制中心.HIV 传播网络监测和干预技术指南(试行)[EB/OL].[2024-05-20].https://www.chinacdc.cn/xzdt/201909/t20190929_205907.html.
- [7] 梁焱铃,冯毅,邵一鸣.HIV-1 C 亚型,CRF07_BC 和 CRF08_BC 重组毒株的起源和分子流行病学研究进展[J].中国艾滋病性病,2021,27(5):549-552.
- [8] 朱传新,郑文力,金聪因,等.温州市新报告 HIV-1 感染者治疗前耐药分析[J].预防医学,2021,33(5):446-450.
- [9] 张娜,丁晨,刘丽萍,等.2015 年江西省 HIV-1 分子流行病学调查及其耐药监测分析研究[J].中华疾病控制杂志,2017,21(12):1289-1291.
- [10] 乔瑞娟,张林才,冯毅,等.甘肃省部分地区 2020—2021 年新报告 HIV/AIDS 患者治前耐药及分子传播网络特征分析[J].中国艾滋病性病,2023,29(8):860-865.
- [11] 韩莹,潘晶,赵帅,等.济南市新确证 HIV-1 型感染者的分子传播网络特征分析[J].现代预防医学,2024,51(1):143-148.
- [12] 燕清丽,周莹,杨鹏飞,等.淮安市新报告 HIV-1 型感染者的分子传播网络特征研究[J].中国病原生物学杂志,2023,18(11):1264-1268.
- [13] 杨晴,汪芬,胡强.江西省 2011—2017 年 ≥ 50 岁男性 HIV/AIDS 病例特征分析[J].中国艾滋病性病,2019,25(9):920-935.
- [14] YUAN F S, LIU L, LIU L H, et al.Epidemiological and spatio-temporal analyses of HIV/AIDS prevalence among older adults in Sichuan, China between 2008 and 2019: a population-based study [J].Int J Infect Dis, 2021, 105:769-775.
- [15] 钟霞,袁丹,刘杨,等.四川省彭州市 50 岁及以上人群 HIV-1 分子网络特征分析[J].中华流行病学杂志,2022,43(7):1107-1111.
- [16] 潘文婷,胡冰,韦伟,等.安徽省阜阳市新报告 HIV 感染者耐药及分子传播网络研究[J].中国艾滋病性病,2022,28(12):1364-1369.
- [17] COHEN J.HIV family trees reveal viral spread [J].Science, 2015, 348(6240):1188-1189.

收稿日期:2024-03-15 修回日期:2024-05-20 本文编辑:徐文璐