

DOI:10.13350/j.cjpb.220403

• 论著 •

云南省 64 例 HIV-1 独特重组毒株重组特征及流行病学分析^{*}

刘家法¹, 邓雪媚¹, 李梦学², 张芮², 杨壁琤¹, 雷素云¹, 张米^{1*}, 李健健^{1**}

(1. 云南省传染病医院艾滋病关爱中心检验科, 云南昆明 650301; 2. 昆明医科大学公共卫生学院)

【摘要】 **目的** 调查云南省 64 株 HIV-1 独特型重组毒株的重组特征及流行病学特征。 **方法** 选择 2017 年云南省传染病医院样本库 HIV-1 感染者和艾滋病患者血浆样本, 采样集时患者抗病毒治疗时间持续大于半年, 同时收集其人口学信息, 运用 RT-PCR 方法扩增 gag-pol 区半分子基因序列, 使用 RIP 和 jpHMM 软件进行重组分析, 采用 MEGA6.06 软件共同构建 Neighbor-joining 系统进化树对该毒株的同源性关系进行分析。 **结果** 64 例独特型重组毒株主要以男性为主, 感染途径以异性性传播和静脉药瘾为主, 样本来源于云南省 11 个州市, 主要来自于昆明、红河、德宏、临沧、大理和保山。64 例独特型重组毒株主要有 4 类重组模式, 分别是 B/C 重组、01_AE/B/C 重组、01_AE/B 重组和 01_AE/C 重组, 分别占到 70.31%、18.75%、7.81% 和 3.13%, 其中 4 种不同类型的重组模式在不同年龄段的差异有统计学意义, 64 株毒株在系统进化树上分别形成不同的进化簇。 **结论** 云南省近年来重组毒株占比逐年增加, 其重组的类型和模式比较复杂, 对疾病的防控带来较大的困难, 这提示应密切监测重组毒株流行趋势变化, 同时加强对这一特殊人群的管理, 以减少独特型重组毒株的传播。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒 1 型; 独特型重组; 流行病学; 重组特点

【中图分类号】 R373.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)04-0388-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Apr;17(4):388-392.]

Recombination characteristics and epidemiological analysis of 64 HIV-1 unique recombinant forms in Yunnan Province

LIU Jia-fa¹, DENG Xue-mei¹, LI Meng-xue², ZHANG Rui², YANG Bi-hui¹, LEI Su-yun¹, ZHANG Mi¹, LI Jian-jian¹ (1. *Department of Laboratory, Yunnan Provincial Infectious Diseases Hospital/AIDS Care Center, Kunming 650301, China*; 2. *School of Public Health, Kunming Medicine University*)^{***}

【Abstract】 **Objective** To investigate the recombination and epidemiological characteristics of 64 HIV-1 unique recombinant strains in Yunnan Province. **Methods** Selected plasma samples of HIV-1 infected/AIDS patients from Yunnan Infectious Diseases Hospital's sample bank in 2017. At the time of sampling, the antiviral treatment time of patients lasted more than half a year, and their demographic information was collected at the same time. The semi molecular gene sequence of gag-pol region was amplified by RT-PCR. RIP and jpHMM software were used to analyze the reorganization. And MEGA6.06 was used to construct the neighbor joining phylogenetic tree to analyze the homology relationship of the strains. **Results** A total of 64 unique recombinant strains were mainly male, and the infection routes were mainly heterosexual transmission and intravenous drug addiction. The samples were from 11 cities in Yunnan Province, mainly from Kunming, Honghe, Dehong, Lincang, Dali and Baoshan. There were mainly 4 types of recombination modes in the 64 unique recombinant strains, namely B/C recombination, 01_AE/B/C recombination, 01_AE/B recombination, and 01_AE/C recombination, accounted for 70.31%, 18.75%, 7.81%, and 3.13% respectively. There were statistically significant differences in the distribution of 4 types of recombination patterns in age, and 64 strains formed different evolution clusters on the phylogenetic tree respectively. **Conclusion** The proportion of recombinant strains in Yunnan has increased year by year in recent years. The types and patterns of recombination are more complicated, which brings great difficulties to the prevention and control of the disease. This suggests that we should closely monitor the epidemic trend of recombinant strains and the management of this special population should be strengthened to reduce the transmission of unique recombinant strains.

【Key words】 human immunodeficiency virus type 1; unique recombinant form; epidemiology; recombinant characteristic

* **【基金项目】** 云南省科技厅重大科技专项计划项目 (No. 202102AA310005); 云南省高层次卫生技术人才培养经费资助项目 (No. H-2019047, H-2018050)。

** **【通讯作者】** 张米, E-mail: 1287316495@qq.com; 李健健, E-mail: 27376321@qq.com

【作者简介】 刘家法 (1984-), 男, 云南人, 硕士, 主管技师, 研究方向: HIV 相关检测工作。E-mail: cdyxylj@sina.com

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)是导致人感染艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)的唯一病毒, HIV有 HIV-1和 HIV-2 两个型(type), 目前在国内流行的主要是 HIV-1, HIV-1 可分为 M、N、O 和 P 组(group), 目前世界范围内主要流行的是 M 组, 根据基因组全长序列分析又可以将 M 组分成 9 个主要亚型(subtype), 分别用大写字母(A-D, F-H, J 和 K)表示。如果两个不同亚型的病毒先后感染同一个个体, 在同一个细胞内复制, 在病毒复制的逆转录过程中发生模板转换而产生携带不同亲本毒株基因片段的重组毒株^[1]。国际上将重组毒株分为流行重组型(circulating recombinant form, CRF)和独特重组型(unique recombinant form, URF)^[2], 当从 3 个及以上流行病学上没有关系的感染者中分离和鉴定出同一种重组体, 便确定了一种新的 CRF, URF 是指仅在 1 个或 2 个感染者中发现的新重组体。HIV/AIDS 与高危人群之间无保护的性行为是导致我国 HIV-1 多样化的主要原因^[3]。近年来传播方式的转变, 性传播成为主要的传播方式, 使艾滋病由高危人群向普通人群转变, 加上云南省 HIV-1 基因亚型复杂, 民族文化多样, 地理位置特殊, 靠近东南亚国家, 近年来随着国家“一带一路”的发展, 人员往来更加频繁, 导致多重感染的概率增加, 导致云南近年来出现 CRFs 和 URFs。由于重组毒株具有更强的复制适应性及逃逸免疫反应, 致病能力与传播能力增强^[4], 这给云南省艾滋病的防控带来了更大的挑战。本研究对云南省 64 例 URFs 的流行情况及基因重组情况进行分析, 以期了解云南省 URFs 的流行及重组情况, 为云南省艾滋病的防控提供一定的参考依据。

对象与方法

1 对象

选择 2017 年云南省传染病医院样本库 HIV-1 感染者和艾滋病患者(HIV/AIDS)血浆样本, 这些样本在采集时病人抗病毒治疗时间 > 6 个月, 且通过 HIV-1 病毒载量检测结果 > 1 000 拷贝/ml, 在云南省传染病医院做 HIV 基因型耐药监测时发现 pol 区有基因重组, 扩增其 pol 和 gag 区全长基因序列, 并对 gag-pol 区全长序列进行分析。

2 方法

2.1 血浆 RNA 提取 患者血浆样本采用罗氏病毒 RNA 提取试剂盒, 提取并纯化血浆样本中的病毒 RNA, 具体操作按照试剂盒说明书进行。

2.2 基因扩增 分别对提取的 RNA 扩增 HIV-1 gag、pol 全长基因(分别为 1 584 bp 和 3 147 bp), 第一

轮 RT-PCR 反应采用 TaKaRa 公司的 One Step RT-PCR 试剂盒, 扩增体系为 25 μ l; 第二轮反应体系采用 TaKaRa 公司的 Ex Taq 试剂盒, 扩增体系为 50 μ l。扩增产物送北京诺赛公司进行 Sanger 法测序。序列测好后使用 Contig Express 软件进行手工拼接, 并分别将获得的 gag 和 pol 全长基因序列拼接在一起, 得到约 4.5 kb 的 HIV-1 半全长基因序列。扩增引物、测序引物以及反应条件参见文献 5。

2.3 序列分析 使用 Los Alamos HIV Database (<http://www.hiv.lanl.gov/content/index>) 在线工具 Quality Control 进行序列校正和裁剪, 再以 BioEdit 软件进行手工校对。采用美国国立生物技术信息中心 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genotyping/formpage.cgi>) 在线亚型分析工具 Genotyping 对序列进行初步分型, 下载 (www.hiv.lanl.gov) A ~ D、F ~ H、J、K、CRF01_AE、CRF07_BC、CRF08_BC 及云南最近几年出现的 CRF 作为标准亚型序列, 与本研究中的序列分别比对, 用 MEGA6.06 软件构建 Neighbor-joining 系统进化树(重复运算 1 000 次)进行分型验证, 计算序列间的平均基因距离进行同源性分析。重组分析先使用 Los Alamos HIV Database 在线工具 RIP (<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/RIP/RIP.html>) 进行初步重组分析, 再以 HXB2 做参考株, HIV 在线软件 jpHMM (http://jphmm.gobics.de/submission_hiv.html) 进行 HIV 序列重组断点分析。

2.4 统计学分析 运用 SPSS17.0 软件进行统计学分析, 人口学特征计数资料以构成比表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

1 人口学特征及重组分布特征

64 例 URFs 主要以男性为主, 占 62.50%, 年龄分布主要以 31~50 岁为主, 占 68.75%, 民族以汉族为主, 占 68.75%, 少数民族占 31.25%, 感染途径以异性传播和静脉药隐为主, 分别占到 62.50% 和 32.81%, 样本来源于云南省的 11 个州市, 主要来自于昆明、红河、德宏、临沧、大理和保山。64 例 URFs 主要有 4 类重组模式, 分别是 B/C 重组、01_AE/B/C 重组、01_AE/B 重组和 01_AE/C 重组, 分别占到 70.31% (45/64)、18.75% (12/64)、7.81% (5/64) 和 3.13% (2/64)。其中 4 种不同类型的重组方式在不同年龄段中的差异有统计学意义。人口学特征及重组分布特征参见表 1。

表 1 64 例 HIV-1 未知重组毒株人口学及重组分布特征
Table 1 Demographic and recombination distribution characteristics of 64 HIV-1 URFs

特征	例数(%) n=64	B/C n=45	01_AE/B/C n=12	01_AE/B n=5	01_AE/C n=2	Fisher	P 值	
性别	男	40(62.50)	28(62.22)	8(66.67)	3(60.00)	1(50.00)	-	1.000
	女	24(37.50)	17(37.78)	4(33.33)	2(40.00)	1(50.00)		
年龄(岁)	18~30	11(17.19)	10(22.22)	1(8.33)	0(0)	0(0)	-	0.003
	31~50	44(68.75)	31(68.89)	11(91.67)	2(40.00)	0(0)		
	51~	9(14.06)	4(8.89)	0(0)	3(60.00)	2(100.00)		
民族	汉族	44(68.75)	29(64.44)	9(75.00)	5(100.00)	1(50.00)	-	0.364
	少数民族	20(31.25)	16(35.56)	3(25.00)	0(0)	1(50.00)		
感染途径	同性传播	3(4.69)	3(6.67)	0(0)	0(0)	0(0)	-	0.934
	异性传播	40(62.50)	28(62.22)	7(58.33)	4(80.00)	1(50.00)		
	静脉药瘾	21(32.81)	14(31.11)	5(41.67)	1(20.00)	1(50.00)		
地区分布	昆明	18(28.12)	12(26.67)	5(41.67)	1(20.00)	0(0)	-	0.198
	红河	13(20.31)	10(22.22)	0(0)	2(40.00)	1(50.00)		
	德宏	10(15.62)	5(11.11)	5(41.67)	0(0)	0(0)		
	临沧	9(14.06)	7(15.56)	0(0)	2(40.00)	0(0)		
	大理	3(4.69)	3(6.67)	0(0)	0(0)	0(0)		
	保山	3(4.69)	2(4.44)	1(8.33)	0(0)	0(0)		
	普洱	2(3.13)	2(4.44)	0(0)	0(0)	0(0)		
	文山	2(3.13)	1(2.22)	0(0)	0(0)	1(50.00)		
	玉溪	2(3.13)	1(2.22)	1(8.33)	0(0)	0(0)		
	曲靖	1(1.56)	1(2.22)	0(0)	0(0)	0(0)		
昭通	1(1.56)	1(2.22)	0(0)	0(0)	0(0)			

2 系统进化树分析

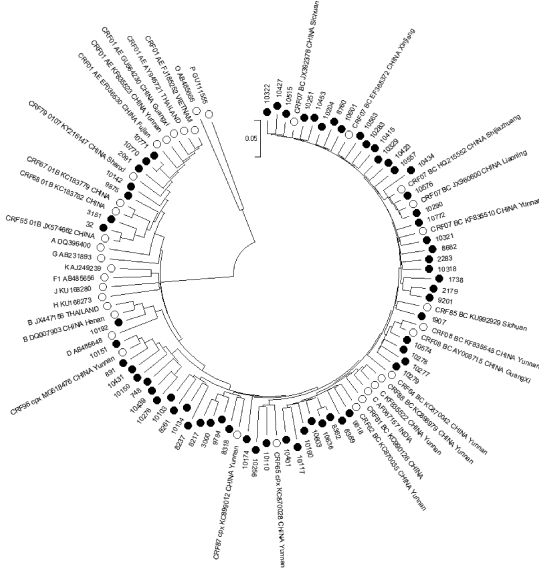
将 64 例样本的基因组序列与下载的历年来自国内外的 37 株标准参考株序列构建 Neighbor-joining 系统进化树(图 1),从系统进化树分析结果可以看出 64 例 URFs 重组情况复杂,在系统进化树上形成多簇,4 类不同的重组毒株 01_AE/C、01_AE/B、01_AE/B/C 和 B/C 之间形成了不同的簇,每一类重组毒株之间因为重组断点的差异又形成了不同的簇。其中 01_AE/C 只有 2 例,分别为 10276 和 10439,2 例样本分别来自红河州和文山州,传播方式分别为静脉药瘾和异性性传播,在系统进化树上单独形成了一簇;01_AE/B 有 5 例,分别为 10771、10770、2091、3151 和 32,样本来自于昆明市、红河州和临沧市,在进化树上形成了 2 个簇,其中 10771、10770 和 2091 以 01_AE 为骨架,嵌入一个 B 片段,在进化树上形成一簇,靠近以 CRF01_AE 为骨架的参考株 CRF01_0107,3151 和 32 由 CRF01_AE 为骨架,嵌入两个 B 片段,在进化树上形成另一簇,与参考毒株 CRF55_01B 在一个进化簇上;01_AE/B/C 有 12 例,12 例样本有 5 例传播方式分别为静脉药瘾,有 7 例为异性性传播;12 例样本形成 4 个传播簇,以 01_AE 为骨架嵌入 B 片段和 C 片段的在进化树上主要与来自云南的参考毒株 CRF96_cpx 在一个进化簇上,以 C 为骨架嵌入 B 片段和 01_AE 片段的在进化树上主要与来自云南的参考毒株 CRF65_cpx 在一个进化簇上。B/C 有 45 例,其中 28 例异性传播,14 例为静脉药瘾,还有 3 例为同性传播;

45 例 B/C 重组毒株重组模式复杂,在进化树上形成了很多进化簇,其中只有 1 例样本 10192 是以 B 为骨架嵌入 C 片段,有 44 例样本以 C 为骨架嵌入 B 片段,而嵌入 B 片段的数量和位置又各不相同。

3 序列重组分析

使用 jpHMM-HIV 和 RIP 3.0 软件分析,64 例 URFs 重组情况较为复杂,主要有 01_AE/B、01_AE/C、01_AE/B/C 和 B/C 等 4 种重组类型,每种重组类型因骨架及嵌入片段的位置不同又有不同的重组模式,下面就主要的重组类型进行分析,见图 2。64 例 URFs 有 49(76.5%)例是以 C 为骨架嵌入 B 或 01_AE 片段,有 14(21.9%)例是以 CRF01_AE 为骨架嵌入 B 或 C 片段,只有 1(1.6%)例是以 B 为骨架嵌入 C。01_AE/B 有 2 类重组方式,一类如图 2 中 A 是以 CRF01_AE 为骨架,在 pol 区嵌入一段 B,另一类如图 2 中 B 是以 CRF01_AE 为骨架,在 pol 区嵌入两段 B。01_AE/C 只有一种重组方式,如图 2 中 C 由 gag 区的一段 C 和 pol 区的一段 CRF01_AE 重组而成。01_AE/B/C 重组方式复杂,主要是以 CRF01_AE 为骨架嵌入 B 和 C 片段为主,如图 2 中 D 是以 CRF01_AE 为骨架,在 gag 和 pol 区嵌入一段 C 和 pol 区嵌入一段 B,E、F、G 和 H 也是以 CRF01_AE 为骨架,在不同位置嵌入了不同片段的 B 和 C,I、J 和 K 则是以 C 为骨架,在不同位置嵌入了不同片段的 B 和 CRF01_AE。B/C 重组这 4 类重组方式中样本最多,同时也是重组类型最为复杂的,B/C 重组有 45 例,占到所有重

组毒株的70.3%，其中只有1例是以B为骨架嵌入C片段，如图2中M，以B为骨架在pol区嵌入了一段C，流行病学资料显示该病例为44岁男性，来自德宏州的傣族，传播方式为静脉药瘾；其余44例都是以C为骨架，嵌入B片段，如图2中N、O、P和Q一样分别在gag和pol区不同位置嵌入1至4段的B片段。



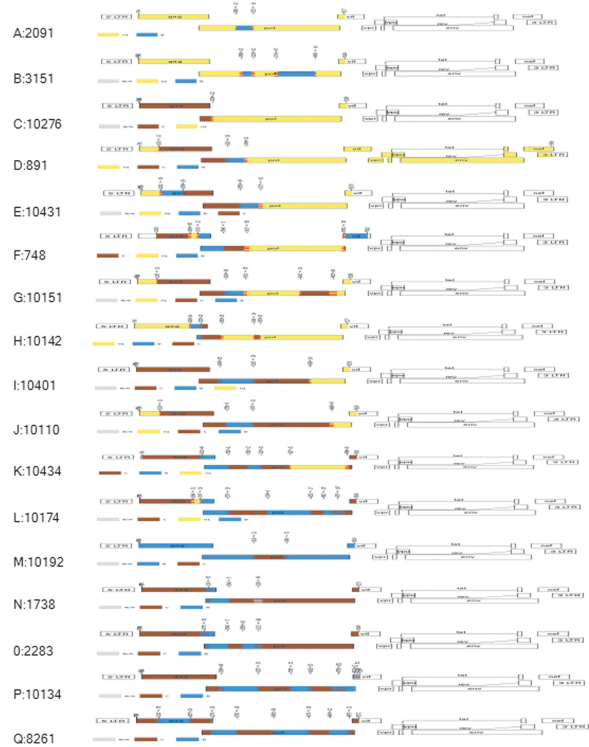
注：●表示本研究中的序列，○表示参考株
图1 64例URFs gag-pol全长序列系统进化树

Fig. 1 Phylogenetic tree analysis of 64 HIV-1 URFs gag-pol full-length gene sequences

讨论

云南省 HIV-1 基因亚型在全国一直是最为复杂的地区之一，且一直处于动态变化的过程中。自从1989年在云南省边境地区德宏州检出146例通过静脉吸毒感染的艾滋病患者，且证实这些感染者为泰国传入的B(B')亚型^[6]，之后被认为从印度传入的C亚型也在该地区的静脉吸毒人群中被发现^[7]，之后B亚型和C亚型在该地区的静脉吸毒人群中传播，导致了B/C重组毒株的产生，有研究^[8]认为B/C重组毒株CRF07_BC和CRF08_BC也是起源于此；在1994年第一个流行重组毒株CRF01_AE在一名泰国返回云南的商业性服务妇女中被检出^[9]。从此B、C、CRF07_BC、CRF08_BC和CRF01_AE便成为云南的主要基因亚型和重组型在云南广泛流行开来，同时也通过性传播及静脉吸毒等途径向全国各地传播，并对全国的艾滋病流行产生了重要的影响，CRF07_BC、CRF08_BC和CRF01_AE至今也是全国各地主要流行的基因亚型。随着传播方式的转变，性传播成为主要的传播途径，导致感染者之间的交叉感染的可能性在加大，各种亚型的毒株重组的几率也在加大。云南省近年来就发现了大量的重组毒株，从HIV序列数据库(ht-

tps://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html)中发现目前全世界有104种CRFs，其中就有11种在云南发现的，包括CRF57_BC、CRF62_BC、CRF64_BC、CRF65_cpx、CRF78_cpx、CRF86_BC、CRF87_cpx、CRF88_BC、CRF96_cpx、CRF100_01C、CRF101_01B。同时URF的数量也是逐年增加，云南省2009年的研究数据^[10]显示URF的比例只占到10.2%，到2015年的研究结果^[11]显示URF的比例已经上升至18.2%，随着感染者由高危人群向普通人群的转换，且云南省本身基因亚型复杂，URF的比例还会进一步增加。



注：棕色代表C，黄色代表CRF01_AE，蓝色代表B
图2 使用jpHMM-HIV绘制的主要URFs基因组图

Fig. 2 Genome map of major HIV-1 URFs using jpHMM-HIV software

本次研究的64例URFs有3种传播方式，异性传播、静脉药瘾和同性传播，说明URFs在云南不同传播方式的人群中均有传播，这些URFs在人群中存在复杂的传播关系。URFs主要分布在昆明、红河、德宏、临沧和保山，这几个地区也一直是云南省艾滋病感染较为严重的地区，昆明是人口较为集中的地区，人口基数大，且人员往来频繁，这有利于URFs的产生；德宏州是中国艾滋病最早开始爆发流行的地区，艾滋病流行时间较长，多种传播方式共存条件下，也有利于URFs的形成；红河州目前是云南省艾滋病最严重的地区，病人基数较大，同时，红河、德宏、临沧和保山这些地区为边境地区，接壤东南亚国家，毒品非法交易以

及艾滋病的跨境传播也是导致 URFs 产生的重要原因。本研究显示 4 类 URFs 中, B/C 重组比例最高, 占到 70.3%, 这与云南省 2014^[12] 年的研究相符; 其次是 01_AE/B/C、01_AE/B 和 01_AE/C, 01_AE/B/C 3 代重组占到 18.8%, 近年来云南省 01_AE/B/C 3 代重组逐年增加, 自从 2014 年在云南省发现中国第一个复杂重组毒株 CRF65_cpx^[13], 又先后发现了 CRF78_cpx、CRF87_cpx 和 CRF96_cpx, Liu 等^[14] 研究认为 CRF65_cpx 大约 2000 年左右起源于云南省西部的异性传播人群, 目前已在全国部分地区的男同人群中传播, 这将使中国基因型进一步复杂化。本研究中的这些 01_AE/B/C 重组毒株都与云南省之前发现的 CRF65_cpx、CRF78_cpx、CRF87_cpx 和 CRF96_cpx 有不同的重组断点。01_AE/B 重组的 URFs 在云南有报道^[10-11], 2019 年才鉴定了云南省由 01_AE/B 重组的 CRF101_01B^[15], CRF55_01B、CRF59_01B、CRF67_01B 和 CRF68_01B 是通过男男同性感染^[4], 而云南鉴定的 CRF101_01B 则是通过静脉药瘾传播, 本次研究中的 5 例 01_AE/B 则是通过静脉药瘾和异性传播感染, 以 CRF01_AE 为骨架, 但重组断点与 CRF101_01B 不一样。01_AE/C 重组的 URFs 在云南一直也有报道^[10-11], 2018 年在云南省鉴定由 01_AE/C 重组的 CRF100_01C^[16], 3 例样本均是来自临沧的异性传播人群, 而本次研究中的 2 例 01_AE/C 重组的 URFs 其中 1 例来自文山州的异性传播感染, 另 1 例来自红河州的静脉药瘾感染, 2 例 01_AE/C 与 CRF100_01C 是以 CRF01_AE 为骨架, 但重组断点与 CRF100_01C 不一样, CRF100_01C 是在 pol 区嵌入片段 C, 而本次研究中的 2 例 URFs 则是在 gag 区嵌入片段 C。

云南省 HIV-1 的基因型复杂多样, 重组毒株占比较高, 且在不同感染途径的人群中均有发现, 这对疾病的防控带来了较大的挑战。本研究部分 URFs 的重组断点相似, URFs 有可能已在云南省艾滋病人群中流行, 成为潜在的 CRFs, 这有待于继续加大对 HIV 全长基因组的检测及分析, 尽早发现这些潜在的 CRFs, 加强对这部分病人的管理, 定期监测抗病毒治疗的疗效, 把病毒载量控制在检测下限以内, 以减少这些 URFs 的传播。

【参考文献】

- [1] Delviks-Frankenberry K, Galli A, Nikolaitchik O, et al. Mechanisms and factors that influence high frequency retroviral recombination[J]. *Viruses*, 2011, 3(9):1650-1680.
- [2] Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, et al. HIV-1 nomenclature proposal [J]. *Science*, 2000, 288 (5463):55-57.
- [3] 汪宁, 钟平. 中国 HIV 分子流行病学 30 年[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(6):541-546.
- [4] 李敬云. 艾滋病病毒 1 型 CRF01_AE 毒株的过去、现在和将来[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(4):443-449.
- [5] 刘家法, 张米, 杨壁晖, 等. 云南省一株 CRF01_AE/B/C 独特重组毒株近全长基因序列分析[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2019, 39(8):601-607.
- [6] 邵一鸣, 赵全壁, 王斌, 等. 我国云南德宏地区 HIV 感染者 HIV 毒株膜蛋白基因的序列测定和分析[J]. *病毒学报*, 1994, 10 (4):291-299.
- [7] 邵一鸣, 管永军, 赵全壁, 等. 1995 年云南瑞丽 HIV1 毒株的基因变异和分析[J]. *病毒学报*, 1996, 12(1):9-17.
- [8] 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, 14 (6):19279.
- [9] Cheng H, Zhang J, Capizzi J, et al. HIV-1 subtype E in Yunnan, China [J]. *Lancet*, 1994, 344 (8927):953-954.
- [10] Li L, Chen L, Yang S, et al. Recombination form and epidemiology of HIV-1 unique recombinant strains identified in Yunnan, China [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46777.
- [11] Chen M, Ma Y, Chen H, et al. Spatial clusters of HIV-1 genotypes in a recently infected population in Yunnan, China [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):669.
- [12] Chen M, Jia MH, Ma YL, et al. The changing HIV-1 genetic characteristics and transmitted drug resistance among recently infected population in Yunnan, China [J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(6):775-781.
- [13] Feng Y, Wei H, Hsi J, et al. Identification of a novel HIV Type 1 circulating recombinant form (CRF65_cpx) composed of CRF01_AE and subtypes B and C in Western Yunnan, China[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30(6):598-602.
- [14] Liu Y, Gui T, Jia L, et al. Phylogenetic Analysis of HIV-1 CRF65_CPX Reveals Yunnan Province Is Still a Source Contributing to the Spread of HIV-1 in China[J]. *Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 70(3):e120-2.
- [15] Zhang C, Feng Y, Gao L, et al. Genetic characterization and recombinant history of a novel HIV-1 circulating recombinant form (CRF101_01B) identified in Yunnan, China [J]. *Infect Genet Evol*, 2019, 73(9):109-112.
- [16] Feng Y, Zhang C, Zhang M, et al. First report of a novel HIV-1 recombinant form (CRF100_01C) comprising CRF01_AE and C among heterosexuals in Yunnan, China[J]. *J Infect*, 2018, 77(6):561-571.

【收稿日期】 2021-11-19 【修回日期】 2022-01-16

[1] Delviks-Frankenberry K, Galli A, Nikolaitchik O, et al. Mecha-