

## · 临床论著 ·

# 高效抗逆转录病毒治疗病毒学抑制对 HIV-1 嗜性转换的影响

黄英秀 周海卫 李彦媚 张雯 苏文晶 田云飞 宋川 郜桂菊 韩宁 杨涤 肖江 曾辉 赵红心

**【摘要】目的** 探讨高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 病毒学抑制后 HIV-1 嗜性的转换。方法 提取治疗前和治疗 48 周患者的外周血单个核细胞中基因组 DNA, 对 HIV-1 *env* 基因的 C2-V5 区进行 (nested-PCR) 扩增和测序。基于 V3 区碱基序列, 通过 Geno2pheno 软件预测 HIV-1 的嗜性。结果 经 HAART 48 周后, 其中 11 例患者病毒得到完全抑制, 血浆病毒载量低于检测下限 (20 拷贝/ml),  $CD4^+$  T 淋巴细胞计数显著增加 (均值自 208 cells/ml 上升至 48 周的 418 cells/ml,  $Z = -2.934$ ,  $P = 0.001$ )。其中 1 例患者出现病毒嗜性由 CCR5 向 CXCR4 的转换, 另外 10 例患者保持 CCR5 嗜性, V3 环所带正电荷 ( $Z = -1.000$ ,  $P = 0.317$ ) 和净电荷 ( $Z = -1.000$ ,  $P = 0.317$ ) 均未发生显著性改变。结论 HAART 后病毒获得抑制, 可能延缓 CXCR4 嗜性病毒株的出现, 这些患者可考虑使用 CCR5 拮抗剂作为优化方案的选择。

**【关键词】** 高效抗逆转录病毒治疗; 病毒抑制; 嗜性

**Effect of highly active antiretroviral therapy on HIV-1 Tropism in HIV-infected individuals with undetectable viraemia** HUANG Yingxiu\*, ZHOU Haiwei, LI Yanmei, ZHANG Wen, SU Wenjing, TIAN Yunfei, SONG Chuan, GAO Guiju, HAN Ning, YANG Di, XIAO Jiang, ZENG Hui, ZHAO Hongxin.  
\*Beijing Ditan Hospital, Peking University Teaching Hospital, Beijing 100015, China  
Corresponding author: ZHAO Hongxin, Email: 13911022130@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of suppressive highly active antiretroviral therapy (HAART) on viral tropism during HIV-1 infection. **Methods** Genomic DNA was extracted from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of 11 patients before HAART and at week 48 after HAART, respectively. C2-V5 regions of HIV-1 *env* were amplified by nested-PCR and sequenced. Viral tropism was predicted by online software Geno2pheno based on V3 sequence. **Results** After 48 weeks for HAART, the  $CD4^+$  T cell counts were significantly increased ( $Z = -2.934$ ,  $P = 0.001$ ), plasma viral loads were undetectable. The tropism of one patient shift from CCR5 to CXCR4, the other kept CCR5-tropic stable; and the positive charges ( $Z = -1.000$ ,  $P = 0.317$ ) and net charges ( $Z = -1.000$ ,  $P = 0.317$ ) of V3 loop showed no significant changes. **Conclusions** HIV tropism switches under suppressive HAART are rare. Patients may benefit from suppressive HAART by delaying the emergence of X4 tropic strains.

**【Key words】** Highly active antiretroviral therapy (HAART); Suppressive; Tropism

人类免疫缺陷病毒 I 型 (human immunodeficiency virus 1, HIV-1) 感染人体, 攻击宿主免疫细胞, 是艾滋病 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 的病原。近年来, HIV-1 在全球迅速传播, 严重威

胁人类的健康。当 HIV 进入人体, 主要进入表达  $CD4^+$  T 淋巴细胞和单核巨噬细胞。HIV 进入宿主细胞除需要病毒包膜糖蛋白 gp120 与 CD4 结合外, 还需要辅助受体即趋化因子受体 CCR5 (C-C motif receptor 5) 或者 CXCR4 (C-X-C motif receptor 4) 的参与<sup>[1]</sup>。嗜性即 HIV 病毒使用辅助受体 CCR5 或 CXCR4 进入 CD4 细胞的能力。

根据使用辅助受体的不同, HIV 病毒可分为使用 CCR5 辅助受体的 R5 病毒和使用辅助受体

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.008

基金项目: 北京市朝阳区艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病综合防治示范区建设研究 (No. 2012ZX10004-904)

作者单位: 100015 北京, 北京大学地坛医院教学医院 (黄英秀、李彦媚、苏文晶、赵红心); 首都医科大学附属北京地坛医院 (周海卫、张雯、田云飞、宋川、郜桂菊、韩宁、杨涤、肖江、曾辉)

通讯作者: 赵红心, Email: 13911022130@163.com

CXCR4 的 X4 病毒,同时还使用这两种受体 R5/X4 病毒<sup>[2]</sup>。R5 嗜性病毒株主要出现在感染的早期和无症状期,随着疾病的进展,X4 病毒株逐渐增加,晚期可达到 20%~50%<sup>[3]</sup>。X4 嗜性与 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数减少和快速进展到艾滋病期有关<sup>[4-6]</sup>。嗜性与 HIV 的传播、疾病的进展和抗病毒治疗等密切相关。病毒进入抑制剂已成为抗病毒治疗的新药,2007 年美国 FDA 已经批准第一个 CCR5 拮抗剂马拉维罗作为感染 R5 嗜性毒株经治患者的治疗药物<sup>[3]</sup>。使用 CCR5 拮抗剂之前需对患者进行病毒嗜性的检测。因此,了解和研究病毒的嗜性,对于指导临床监测病情、抗病毒治疗方案的选择和优化,观察对抗病毒治疗药物的反应等具有重要意义。

高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 能够有力地抑制病毒复制,增加 CD4<sup>+</sup>T 细胞数量,进而明显减少艾滋病相关的发病率和病死率<sup>[7-8]</sup>。目前,国内外关于 HAART 与嗜性转换的关系仍有争议。Delobel 等<sup>[9]</sup>认为 HAART 为细胞储存库出现 X4 病毒提供了必要条件。而 Soulie 等<sup>[10]</sup>的研究结果提示,HAART 治疗 48 周,病毒得到完全抑制,细胞储存库的病毒嗜性却未改变。因此,HAART 与嗜性转换的相关性须进一步研究。据文献报道,利用生物信息学软件 Geno2pheno、PSSM 等可以通过编码包膜蛋白 gp120 的基因序列预测病毒使用的辅助受体<sup>[3,11-12]</sup>。其中第三高变区 V3 环的突变与病毒嗜性的转换具有相关性。本研究对 11 例 HIV-1 阳性患者治疗前和治疗后 HIV-1 env 基因 V3 环进行检测分析,结果报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究中 11 例 HIV-1 阳性患者,感染途径多为同性传播,感染时间为 2~7 年。2011 年开始接受抗病毒治疗,治疗方案为 TDF+3TC+EFV。分别于治疗前和治疗后 48 周采集乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝外周血 10 ml。其中 5 ml 用于提取外周血单个核细胞

(peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 5 ml 进行 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数和血浆病毒载量检测。患者对本研究均知情同意。

### 二、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数

采用美国 BD 公司的流式细胞仪 Calibur 进行检测。将 10  $\mu$ l CD3/CD8/CD45/CD4 四色抗体 (BD) 加入 CD4 绝对计数管中,加入 50  $\mu$ l EDTA 抗凝血,在振荡器上混匀,室温避光 15 min,加入红细胞裂解液 (1  $\times$  BD lysing solution) 450  $\mu$ l,振荡混匀,室温避光 15 min,等待上机。采用 FACSComp 软件并用标准荧光微球检测机器状态,使机器各项质控指标正常,利用 FACS Multiset 软件获取并分析 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和 CD3<sup>+</sup>T 淋巴细胞绝对值及相应比值等。

### 三、病毒载量的检测

用核酸扩增荧光定量聚合酶链式反应 (PCR) 法检测血浆中 HIV RNA 病毒载量 (Roche 公司 HIV 定量检测试剂盒),检测下限值为 20 拷贝/ml。

### 四、病毒嗜性的预测

1. HIV-1 env 基因 V3 环序列扩增: 根据 QIAGEN 公司 (德国) QIAamp DNA Mini Kit 试剂盒的操作说明从 PBMCs 提取基因组 DNA,巢式聚合酶链反应 (nested-PCR) 扩增 HIV-1 env 基因的 V3 环。实验所用预混 GoTaq<sup>®</sup>Green Master Mix 为 Promega 公司产品,扩增所需引物参考文献<sup>[13]</sup>,引物序列见表 1。

第一轮 PCR 反应: 12.5  $\mu$ l Mix, 0.5  $\mu$ l TF1, 0.5  $\mu$ l TR1, 10  $\mu$ l DNA 模板,加蒸馏水至 25  $\mu$ l。反应条件为: 94  $^{\circ}$ C、5 min; 94  $^{\circ}$ C、30 s, 55  $^{\circ}$ C、30 s, 72  $^{\circ}$ C、90 s, 35 个循环; 72  $^{\circ}$ C、10 min。

第二轮 PCR 反应: 25  $\mu$ l Mix, 1  $\mu$ l TF2, 1  $\mu$ l TR2, 10  $\mu$ l DNA 模板,加蒸馏水至 25  $\mu$ l。反应条件为: 94  $^{\circ}$ C、5 min; 94  $^{\circ}$ C、30 s, 55  $^{\circ}$ C、30 s, 72  $^{\circ}$ C、50 s, 35 个循环; 72  $^{\circ}$ C、10 min。

2. 核苷酸序列的测定: 将扩增产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳检测,阳性结果送北京诺赛基因组研究中心有限公司进行序列;测序引物为 TF2 和 TR2。

3. 病毒嗜性的预测: 序列分析用 Chromas.exe 软件对序列质量进行初步评估,使用 Contig Express 组件进行序列拼接和手工编辑。用 MEGA 5.0 软件包对

表 1 扩增引物序列

引物	序列 5'→3'	位置 (HXB2)
外侧引物	TF1: ATGGGATCAAAGCCTAAAGCCATGTGT TR1: GCGCCCATAGTGCTTCCTGCTGCTGC	6557→6583 7816→7794
内侧引物	TF2: CTGTAAATGGCAGTCTAGC TR2: ACTTCTCCAATTGTCCCTCAT	7002→7021 7667→7647

注: HXB2 为 HIV 野生标准株

序列进行排列和与各亚型参考株比对,并将 V3 环翻译。使用生物信息学软件 geno2pheno[coreceptor]2.5 (<http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/index.php>) 进行病毒嗜性预测。假阳性率 (false positive rate) 为 10%<sup>[14]</sup>。Mega 5.0 软件计算 V3 环氨基酸的正电荷和净电荷,分析 V3 环中心构象顶端四肽。

### 五、统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件分析结果。两组间比较采用配对 *t* 检验或者非参数检验,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、患者的基本情况

本研究中患者均为男性,年龄 ( $32 \pm 6$ ) 岁,90.9% (10/11) 为同性性传播。基线 CD4 中位数 (最小值~最大值) 为 208 (54~241) cells/ $\mu$ l; 病毒载量中位数 (最小值~最大值) 为 5 700 (2 173~653 392) 拷贝/ml。HAART 治疗 48 周后 HIV 病毒得到明显抑制,血浆病毒载量均在检测线以下 ( $t = 13.256$ ,  $P =$

0.000); CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数显著增加,CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数中位数 (最小值~最大值) 为 418 (153~959) cells/ $\mu$ l ( $Z = -2.934$ ,  $P = 0.03$ )。提示 HAART 治疗后患者的免疫状态得到明显的改善。

### 二、患者 HAART 前后的嗜性、正电荷和净电荷、V3 环顶端四肽情况

对每例患者治疗前和治疗 48 周时病毒 DNA env 区基因 V3 环序列嗜性进行预测,分析其嗜性的差异并将其翻译成氨基酸序列,使用 Geno2pheno (FPR = 10%) 进行预测。患者感染的 HIV-1 亚型由拉莫斯国家实验室 (Los Alamos National Laboratory) 的 Blast 工具确定 ([http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/BASIC\\_BLAST/basic\\_blast.html](http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html)), 见表 3。数据显示,HAART 初治患者的主要毒株为 R5 嗜性,治疗 48 周后,仅有 1 例患者 R5 嗜性转换为 X4 嗜性,其余患者的病毒嗜性治疗后 48 周末发生改变,见表 2。将 HIV-1 env 区基因 V3 环翻译成氨基酸序列,分析带正电荷的氨基酸的数量 (赖氨酸 K、组氨酸 H 和精氨酸 R) 和 V3 环的净电荷<sup>[3, 14]</sup>,即带正电荷氨基酸数减去带负电

表 2 患者的基本情况

病例编号	年龄 (岁)	性别	传播途径	HAART 方案	病毒载量 (拷贝/ml)		CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数 (cells/ $\mu$ l)	
					基线	48 周	基线	48 周
1	26	男	同性	3TC + TDF + EFV	16 098	TND	224	421
2	31	男	同性	3TC + TDF + EFV	2 173	TND	241	430
3	34	男	同性	3TC + TDF + EFV	72 778	TND	54	153
4	23	男	同性	3TC + TDF + EFV	57 000	TND	208	959
5	33	男	同性	3TC + TDF + EFV	5 800	TND	226	785
6	29	男	同性	3TC + TDF + EFV	530 000	TND	234	515
7	48	男	同性	3TC + TDF + EFV	25 000	TND	125	418
8	31	男	同性	3TC + TDF + EFV	11 000	TND	209	321
9	33	男	不详	3TC + TDF + EFV	653 392	TND	107	338
10	33	男	同性	3TC + TDF + EFV	443 261	TND	70	340
11	27	男	同性	3TC + TDF + EFV	334 291	TND	204	415

注: 3TC: 拉米夫定, TDF: 替诺福韦, EFV: 依非韦伦。TND: 低于检测下限

表 3 患者 HAART 前后的嗜性、正电荷和净电荷、V3 环顶端四肽

病例编号	亚型	辅助受体		正电荷		净电荷		V3 环顶端四肽	
		基线	48 周	基线	48 周	基线	48 周	基线	48 周
1	B	CCR5	CCR5	7	7	6	6	GWGR	GWGR
2	CRF07-BC	CCR5	CCR5	6	6	4	4	GPGQ	GPGQ
3	CRF01-AE	CCR5	CXCR4	6	6	5	5	GPGQ	GPGQ
4	CRF07-BC	CCR5	CCR5	5	5	4	4	GPGQ	GPGQ
5	CRF07-BC	CCR5	CCR5	6	6	4	4	GPGQ	GPGQ
6	B	CCR5	CCR5	6	7	4	5	GPGR	GPGR
7	CRF01-AE	CCR5	CCR5	5	5	3	3	GPGQ	GPGR
8	CRF01-AE	CCR5	CCR5	3	3	1	1	GPGQ	GPGQ
9	CRF01-AE	CCR5	CCR5	5	5	3	3	GPGQ	GPGQ
10	CRF07-BC	CCR5	CCR5	6	6	4	4	GPGQ	GPGQ
11	CRF07-BC	CCR5	CCR5	6	6	4	4	GPGQ	GPGQ



荷氨基酸(天冬氨酸D和谷氨酸E)数,发现治疗后正电荷( $Z = -1.000$ ,  $P = 0.317$ )和V3环的净电荷无显著变化( $Z = -1.000$ ,  $P = 0.317$ )。V3环具有诱导宿主产生限制性中和抗体及细胞毒性淋巴细胞等生物学功能,其中心构象顶端四肽是最重要的中和抗体决定簇。通过统计V3区氨基酸序列,11例患者中主要的B亚型顶端四肽为GPGR和GWGR,C亚型和CRF01-AE亚型为GPGQ。HAART 48周后仅1例患者顶端四肽从GPGQ变成GPGR,提示顶端四肽保持稳定,见表3。

## 讨 论

HIV-1病毒嗜性对病毒感染、传播及AIDS病程的发展至关重要。R5嗜性病毒株主要出现在感染早期和无症状期<sup>[3]</sup>,随着疾病的进展,X4病毒株的比例逐渐增加,晚期可达到20%~50%。X4嗜性与CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数减少和快速进展到艾滋病期有关<sup>[3-5]</sup>。目前,HAART对辅助受体嗜性的影响仍然存在争议。本研究对比HAART前和48周病毒得到完全抑制病毒嗜性。

启动HAART后病毒复制得到有效地抑制,HAART 48周时血浆病毒载量低于检测下限;CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数显著增加,CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数的增加主要依赖于初始CD4细胞的扩增。通过HIV-1 env基因V3环的碱基序列预测病毒所使用的辅助受体。结果发现,仅1例病毒完全得到抑制的患者病毒嗜性发生CCR5到CXCR4的改变。病毒嗜性从R5向X4嗜性转换的患者,其基线CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数和HAART 48周时CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数均较其他无嗜性转换的患者低。

Soulie等<sup>[10]</sup>报道有效的HAART 48周后病毒嗜性未发生明显的转换;Briz等<sup>[15]</sup>亦报道类似的结果,X4病毒的出现与低CD4计数显著相关,而与抗病毒治疗无关。在抗病毒治疗时病毒得到抑制,嗜性发生转换的情况较少见<sup>[14]</sup>,因故中断治疗,仅少数(7.7%, 2/26)反弹的患者病毒嗜性发生改变<sup>[16]</sup>。本研究结果与国外上述的报道一致。

HIV-1的嗜性主要取决于env基因V3环氨基酸序列和氨基酸所带的净电荷量。在特定位置的氨基酸影响病毒的嗜性。11/25规则将11或者25位氨基酸出现带正电荷的赖氨酸或者精氨酸预测为CXCR4嗜性,V3环所带净电荷 $\geq 5$ 为CXCR4嗜性, $< 5$ 为CCR5嗜性<sup>[3]</sup>。Tsuchiya等<sup>[17]</sup>研究发现,V3区11位精氨酸的插入和V3区N'-端糖基化位

点的丢失使病毒嗜性从CCR5向CXCR4转换。本研究结果显示,HAART前后V3环氨基酸所带正电荷和净电荷均无明显的变化。

V3环的中心区域是HIV-1包膜蛋白主要中和表位,是抗体中和作用的重要部位,其顶端四肽为最重要的中和抗体决定簇。据文献报道,在B亚型毒株的顶端四肽主要为GPGR,而B、C和CRF01-AE毒株的主要为GPGQ<sup>[18-19]</sup>。本研究发现,B亚型株主要V3区中心构象为GPGR和GWGR,而CRF07-BC重组型和CRF01-AE重组型仅一种GPGQ顶端四肽,CRF07-BC重组型与C亚型V3区基因高度相似,本研究结果与文献报道一致。B亚型毒株在V3环的氨基酸序列较重组型CRF07-BC和CRF01-AE毒株变异大,由于B亚型毒株在我国流行时间较重组型CRF07-BC和CRF01-AE长所造成的<sup>[20]</sup>。一方面说明我国CRF07-BC和CRF01-AE重组型具有奠基者效应,另一方面表明我国CRF07-BC和CRF01-AE毒株V3环高度保守可能与其生物学功能限制有关。

研究结果表明,HAART治疗48周,病毒嗜性无明显的转换。早期启动抗病毒治疗可能延缓CXCR4嗜性病毒株的出现。这些患者可考虑使用CCR5拮抗剂作为优化方案的选择。由于本研究样本数和随访时间的限制,需扩大样本量和延长随访时间来进一步验证研究结论。

## 参 考 文 献

- 1 Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease[J]. Annu Rev Immunol, 1999, 17: 657-700.
- 2 Berger EA, Doms RW, Fenyö EM, et al. A new classification for HIV-1[J]. Nature, 1998, 391(6664): 240.
- 3 Vandekerckhove LPR, Wensing AMJ, Kaiser R, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(5): 394-407.
- 4 Schuitemaker H, Koot M, Kootstra N, et al. Biological phenotype of HIV type 1 clones at different stages of infection: progression of disease is associated with a shift from monocytopathic to T-cell tropic virus populations[J]. J Virol, 1992, 66(3): 1354-1360.
- 5 Koot M, Keet IP, Vos AH, et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4<sup>+</sup> cell depletion and progression to AIDS[J]. Ann Intern Med, 1993, 118(9): 681-688.
- 6 Daar ES, Kesler KL, Petropoulos CJ, et al. Baseline HIV type 1 coreceptor tropism predicts disease progression[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(5): 643-649.
- 7 Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection[J]. N Engl J Med, 1998, 338(13): 853-860.
- 8 Hogg RS, Yip B, Kully C, et al. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral

- regimens[J]. Can Med Assoc J,1999,160(5):659-665.
- 9 Delobel P, Sandres-Saune K, Cazabat M, et al. R5 to X4 switch of the predominant HIV-1 population in cellular reservoirs during effective highly active antiretroviral therapy[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2005,38(4):382-392.
- 10 Soulie C, Marcelin A, Ghosn J, et al. HIV-1 X4/R5 co-receptor in viral reservoir during suppressive HAART[J]. AIDS,2007,21(16):2243-2250.
- 11 Lengauer T, Sander O, Sierra S, et al. Bioinformatics prediction of HIV coreceptor Usage[J]. Nat Biotechnol,2007,25(12):1407-1410.
- 12 Swenson LC, Dong WW, Mo T, et al. Use of cellular HIV DNA to predict virologic response to maraviroc: performance of population-based and deep sequencing[J]. Clin Infect Dis,2013,56(11):1659-1666.
- 13 Jiao Y, Song Y, Kou B, et al. Primary CXCR4 co-receptor use in acute HIV infection leads to rapid disease progression in the AE subtype[J]. Viral Immunol,2012,25(4):262-267.
- 14 Seclen E, Del MG, De Mendoza C, et al. Dynamics of HIV tropism under suppressive antiretroviral therapy: implications for tropism testing in subjects with undetectable viraemia[J]. J Antimicrob Chemother,2010,65(7):1493-1496.
- 15 Briz V, Poveda E, Gonza'lez MM, et al. Impact of antiretroviral therapy on viral tropism in HIV-infected patients followed longitudinally for over 5 years[J]. J Antimicrob Chemother,2008,61(2):405-410.
- 16 Waters LJ, Scourfield AT, Marcano M, et al. The evolution of coreceptor tropism in HIV-infected patients interrupting suppressive antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis,2011,52(5):671-673.
- 17 Tsuchiya K, Ode H, Hayashida T, et al. Arginine insertion and loss of N-linked glycosylation site in HIV-1 envelope V3 region confer CXCR4-tropism[J]. Sci Rep,2013,3:2389.
- 18 Subbarao S, Vanichseni S, Hu DJ. Genetic characterization of incident HIV type 1 subtype E and B strains from a prospective cohort of injecting drug users in bangkok, Thailand[J]. AIDS Res Hum Retroviruses,2000,16(8):699-707.
- 19 郭彩萍, 田亚坤, 焦艳梅, 等. HAART对HIV辅助受体的影响研究[J]. 传染病信息,2011,24(6):339-341.
- 20 梁浩, 邢辉, 魏民, 等. 中国艾滋病病毒1型AE循环重组型毒株env基因的变异和进化分析[J]. 中华流行病学杂志,2003,24(11):966-970.

(收稿日期: 2013-09-17)

(本文编辑: 孙荣华)

黄英秀, 周海卫, 李彦媚, 等. 高效抗逆转录病毒治疗病毒学抑制对HIV-1嗜性转换的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(1): 37-41.